

Université de Montréal

Synthèse stéréosélective de dérivés pipéridines polysubstitués par fragmentation de Grob

Par

Miguel St-Onge

Département de chimie, Université de Montréal

Faculté des Arts et Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.)
en Chimie

Décembre, 2008

© Miguel St-Onge, 2008

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Synthèse stéréosélective de dérivés pipéridines
polysubstitués par fragmentation de Grob**

Présenté par :
Miguel St-Onge

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Hélène Lebel, président-rapporteur
André B. Charette, directeur de recherche
Shawn Collins, membre du jury

Résumé

Dans ce mémoire, il sera question de la formation de dérivés pipéridines en utilisant la fragmentation de Grob. Tout d'abord, une introduction sur les alcaloïdes ainsi que sur l'expertise du groupe Charette associée à leur formation démontrera l'importance de ces composés dans le domaine de la chimie organique. Cela sera suivi par un résumé de la fragmentation de Grob incluant les conditions de réactions utilisées, l'importance de la structure de la molécule initiale, les prérequis stéréoélectroniques ainsi que les modifications qui y ont été apportées.

Le chapitre 2 sera dédié au développement de la méthodologie c'est-à-dire, à l'optimisation de tous les paramètres jouant un rôle dans la fragmentation de Grob. Par la suite, l'étendue de la réaction ainsi que des explications sur la régiosélectivité et la diastéréosélectivité de la réaction seront fournies.

La méthodologie peut être exploitée dans un contexte de synthèse qui sera démontré dans le chapitre 3. De plus, elle servira pour une étude mécanistique qui est encore d'actualité à partir du concept d'effet frangomérique.

Finalement, quelques projets futurs, notamment des améliorations possibles de la méthodologie, seront présentés dans le dernier chapitre. Le tout sera suivi d'une conclusion résumant l'ensemble des travaux effectués.

Mots-clés : Fragmentation, Grob, dérivés pipéridines, réactifs de Grignard

Abstract

This thesis discusses the formation of piperidine derivatives using the Grob fragmentation. Firstly, an introduction of the important alkaloid family as well as previous work completed by the Charette group towards the synthesis of these compounds will be demonstrated. This will be followed by a summary of the Grob fragmentation including a discussion of the reaction conditions, molecular structures, stereoelectronic requirements and modifications of the Grob fragmentation.

Chapter 2 will be dedicated to the development of the methodology and more precisely, to the optimization of all parameters necessary to the reaction. Furthermore, the scope of the reaction and some explanation of the regioselectivity and the diastereoselectivity of the reaction will be discussed.

The developed methodology can be used in a total synthesis and will be demonstrated in Chapter 3. Moreover, using the frangomeric effect concept, a mechanistic study on the Grob fragmentation will be discussed.

Finally, some future projects, especially possible improvement of the methodology, will be presented in the last chapter. This is followed by a conclusion and a summary of the work completed on this project.

Keywords : Fragmentation, Grob, piperidine derivatives, Grignard reagents

Table des matières

Chapitre 1 Introduction	1
1.1 Les alcaloïdes	1
1.2 Méthodes de synthèse de dérivés pipéridines développées dans le groupe du Prof. Charette	2
1.3 Élaboration du projet et hypothèse de méthodologie	7
1.4 La fragmentation de Grob	11
1.4.1 La fragmentation hétérolytique	11
1.4.2 Prérequis	13
1.4.3 Types de fragmentation	14
1.5 Effet frangomérique	19
1.5.1 Théorie et calculs de l'effet frangomérique	19
1.5.2 Fragmentation synchrone	24
1.6 Réactivité des composés β -halogénés	26
1.7 Conclusion	28
Chapitre 2 Développement de la fragmentation de Grob	30
2.1 Synthèse du précurseur	30
2.2 Optimisation des conditions de réaction	35
2.2.1 Les sources d'argent	35
2.2.2 Détermination de la régiochimie et de la stéréochimie	37
2.2.3 Études de la nature du groupement partant et du solvant	39
2.2.4 Température de fragmentation et d'addition nucléophile	41
2.2.5 Étude de la stœchiométrie	43
2.2.6 Optimisation finale	45
2.3 Étendue de la méthodologie	46
2.4 Modèles explicatifs de la diastéréosélectivité observée	51
2.4.1 Intermédiaire non plane	51

2.4.2 État de transition bateau	53
2.4.3 État de transition demie-chaise	55
2.5 Conclusion	57
Chapitre 3 Exploitation de la méthodologie	58
3.1 Conservation de la stéréochimie absolue	58
3.2 Synthèse d'indolizidines polysubstituées	60
3.3 Études mécanistiques.....	67
3.4 Conclusion.....	70
Chapitre 4 Travaux futurs	71
4.1 Modification de la substitution en position 2	71
4.1.1 Déaromatisation de la pyridine	71
4.1.2 Synthèse de l'indolizidine 209I.....	72
4.2 Modification de la substitution en position 4	75
4.3 Études mécanistiques.....	78
4.3.1 Mécanisme synchrone ou carbocation secondaire	78
4.3.2 Mécanisme synchrone ou carbocation tertiaire.....	79
4.4 Types de nucléophiles et diversité structurale.....	81
4.5 Conclusion.....	83
Chapitre 5 Conclusion.....	84
Chapitre 6 Partie Expérimentale	85

Liste des Schémas

Schéma 1 : Mécanisme d'activation d'un amide secondaire	3
Schéma 2 : Formation du triflate d'amidinium	4
Schéma 3 : Synthèse de l'auxiliaire chiral du groupe Charette	4
Schéma 4 : Addition régio- et diastéréosélective de composés organométalliques.....	5
Schéma 5 : Pipéridines et autres alcaloïdes synthétisés à partir de l'auxiliaire chiral	6
Schéma 6 : Rétrosynthèse de la (+)-lépadine B (17)	7
Schéma 7 : Modifications et formation d'un dihydropyridinium	7
Schéma 8 : Élaboration du projet.....	8
Schéma 9 : Processus de fragmentation et réactions compétitives à la fragmentation	13
Schéma 10 : Fragmentation de type Wharton	15
Schéma 11 : Fragmentation de type Wharton dans la synthèse du Vinigrol	16
Schéma 12 : Fragmentation de type Marshall (ou type boronate)	16
Schéma 13 : Formation de cycle à 10 membres par la fragmentation de type Marshall	17
Schéma 14 : Fragmentation de type Mander.....	17
Schéma 15 : Formation de cycle à 10 membres par fragmentation de type Mander	18
Schéma 16 : Comparaison des méthodologies <i>Push-Pull</i> et <i>Pull-Push</i>	19
Schéma 17 : Intermédiaire carbocation stable	24
Schéma 18 : Réarrangement aza-Cope	25
Schéma 19 : Formation de l'intermédiaire aziridinium	26
Schéma 20 : Contraction ou expansion de cycle par formation d'aziridinium	27
Schéma 21 : Réarrangement catalytique et stéréospécifique des alcools β -aminés.....	27
Schéma 22 : Synthèse de l'amide 19	30
Schéma 23 : Formation de tétrahydropipéridines 2,3,6-trisubstituées	51
Schéma 24 : Attaque nucléophile axiale sur la configuration non plane de l'iminium	52
Schéma 25 : Synthèse de l'amino-iodure sous forme énantio pur	59
Schéma 26 : Produit de dérivatisation pour analyse SFC	60
Schéma 27 : Synthèse diastéréosélective d'une indolizidine polysubstituée.....	61

Schéma 28 : Migration de doubles liaisons	63
Schéma 29 : Épimérisation par hydrogénation/hydrogénolyse.....	64
Schéma 30 : Épimérisation par insertion C-H	65
Schéma 31 : Synthèse du réactif de Grignard	66
Schéma 32 : Synthèse diastéréosélective d'une indolizidine polysubstituée.....	67
Schéma 33 : Études mécanistiques sur la fragmentation de Grob	68
Schéma 34 : Synthèse du précurseur avec un deutérium	69
Schéma 35 : Fragmentation de Grob du précurseur deutéré	69
Schéma 36 : Synthèse de l'amide-iode secondaire	70
Schéma 37 : Analyse rétrosynthétique des composés tétrahydropyridines	71
Schéma 38 : Rétrosynthèse de l'indolizidine 209I.....	73
Schéma 39 : Synthèse proposée pour l'indolizidine 209I.....	74
Schéma 40 : Analyse rétrosynthétique des composés tétrahydropyridines	75
Schéma 41 : Fragmentation de Grob par l'activation d'époxydes.....	76
Schéma 42 : Fragmentation de Grob par l'activation d'une cétone.....	77
Schéma 43 : Fragmentation de Grob par l'activation à l'or.....	77
Schéma 44 : Études mécanistiques sur la fragmentation de Grob II.....	79
Schéma 45 : Études mécanistiques sur la fragmentation de Grob III	80
Schéma 46 : Formation de pipéridines polysubstituées	82
Schéma 47 : Formation de centres quaternaires.....	83

Liste des tableaux

Tableau 1 : Sources d'argent.....	36
Tableau 2 : Études du solvant sur la fragmentation de Grob	41
Tableau 3 : Effet de la température	42
Tableau 4 : Étude sur la stœchiométrie des réactifs et sur le temps de réaction	44
Tableau 5 : Optimisation finale de la température d'addition du Grignard	46
Tableau 6 : Étendue de la méthodologie	48
Tableau 7 : Addition d'hydrures	49
Tableau 8 : Conditions d'Hydrogénation/Hydrogénolyse de la tétrahydropyridine	62

Liste des diagrammes

Diagramme 1 : État de transition bateau depuis l'intermédiaire non plane	54
Diagramme 2 : État de transition demie-chaîne depuis l'intermédiaire non plane	55

Liste des Figures

Figure 1 : Différentes classes et structures d'alcaloïdes	1
Figure 2 : Structures des molécules biologiquement actives comprenant la sous-unité pipéridine contenue dans différentes marques de médicaments.	2
Figure 3 : Prérequis stéréoélectroniques et conformations permises	14
Figure 4 : Composé γ -aminé et son homomorphe.....	21
Figure 5 : Composés pour l'étude de fragmentation.....	22
Figure 6 : Substrat avec les effets frangomériques les plus élevés	24
Figure 7 : Structure par diffraction des rayons X.....	32
Figure 8 : Analyse conformationnelle par expérience RMN ^1H NOE (1D)	35
Figure 9 : Détermination de la stéréochimie par expérience RMN ^1H (1D) NOE	38
Figure 10 : Stéréochimie relative de la tétrahydropyridine.....	39
Figure 11 : Choix du groupement partant	40

Figure 12 : Régiochimie de l'attaque nucléophile	56
Figure 13 : Tétrahydropyridines polysubstituées potentielles	72

Liste des abréviations

3D	Trois dimensions ou tridimensionnel
Ac	Acétyle
anh.	Anhydre
APCI	"Atmospheric pressure chemical ionization"
aq.	aqueux, aqueuse
Ar	Aryle
Ar _{o,m} ou p	Proton(s) aromatique(s) ortho, meta ou para
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
BV	Basse vacante = (LUMO : Lowest unoccupied molecular orbital)
°C	Degré celcius
calcd	"Calculated"
cat.	Catalytique
CAM	Molybdate d'ammonium et de sulfate cérique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CLHP	Chromatographie liquid haute performance
cm	Centimètre
conc.	Concentré
Conv.	Conversion
δ	Déplacement chimique
DCM	Dichlorométhane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Sulfoxyde de diméthyle
equiv.	Équivalent
ES	"Electrospray"
Et	Éthyle

<i>et al.</i>	Et autre
FTIR	"Fourier Transform infrared"
g	Gramme
GP	Groupelement protecteur
h	Heure
HEH	Hydrure de l'ester de Hantzsch ou Hantzsch ester hydride
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	Infrarouge
<i>J</i>	Constante de couplage
KHMDS	Hexamethyl disilazane de potassium
LAD	Hydrure deutéré d'aluminium et de lithium
LAH	Hydrure d'aluminium et de lithium
(LiAlH ₄)	
LG	"Leaving Group"
L-Selectride	tri- <i>sec</i> -butylborohydrure de lithium
litt.	Littérature
M	Molaire ou Métal
Me	Méthyle
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mol%	Pourcentage molaire
μL	Micro-litre
nm	Nanomètre
NOE ou nOe	Effet nucléaire Overhauser

nu	Nucléophile
p.f.	Point de fusion
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
Pr	Propyle
R	Groupement organique général
r.r.	Ration de régioisomère
Rdt	Rendement
R _f	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Rx	Réaction
sat.	Saturé, saturée
SM	Spectroscopie de masse (Mass Spectroscopy)
<i>t</i>	<i>tert</i>
t	Temps
T	Température
ta	Température ambiante
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
Vs	Versus
X	Halogénure

Ce mémoire est dédié à Zack St-Onge ainsi qu'à la mémoire de Mike Côté. Tous deux ont su m'apporter, chacun à leur manière, la motivation nécessaire lors de ma maîtrise.

Remerciements

Un merci particulier à mon superviseur de recherche, Prof. André B. Charette, qui m'a permis d'explorer le domaine de la chimie organique sans aucune limite ni borne. L'épanouissement de ma personne, plus spécifiquement du chimiste, n'aurait pu se faire sans la confiance et le respect qu'il avait pour moi.

Merci aux membres du laboratoire B passés et présents pour leur soutien et ambiance de travail plus qu'agréable. Plus spécifiquement, merci à Guillaume Barbe qui m'a révélé mille et un secrets sur la chimie organique et m'a permis de travailler sur le projet de la fragmentation de Grob, ainsi qu'à Lucie Zimmer, David Marcoux, Jean-Nicolas Desrosiers et Guillaume Pelletier pour les nombreuses réponses à mes questions, discussions intéressantes et conseils.

Je voudrais remercier les correcteurs de ce mémoire, Lucie Zimmer, David Marcoux, Vincent Lindsay et Sébastien Goudreau qui ont bien voulu prendre de leur précieux temps afin de m'aider à remettre ce document.

Je ne peux passer sous silence le support de mes parents, Louise et René, tout au long de mes études. Leurs encouragements et leur confiance en moi m'a permis de surmonter de nombreuses épreuves. Merci aussi à mon frère Carl, pour son écoute et son support lors de moments de frustration et de découragement.

Finalement, j'aimerais remercier du fond du cœur Mélodie, ma douce moitié. Merci pour ton amour, ta patience, ton dévouement, ta confiance, tes encouragements et tes petits plats finement cuisinés qui en ont rendu plus d'un jaloux!

Chapitre 1 Introduction

1.1 Les alcaloïdes

Les alcaloïdes, molécules organiques hétérocycliques azotées d'origine naturelle, font partie d'une famille de composés biologiquement actifs qui ne cesse d'augmenter. Cette famille est composée de plus de 800 molécules, divisées en un peu plus de 20 classes. Parmi celles-ci, nous retrouvons, entre autres, les Tropanes **1**, les Indolizidines **2**, les Coccinellines **3** et les Histrionicotoxines **4** (**Figure 1**).¹

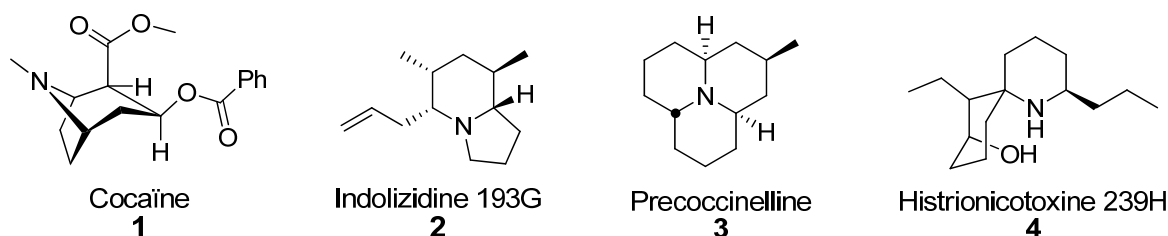


Figure 1 : Différentes classes et structures d'alcaloïdes

Les pipéridines représentent une des sous-unités les plus communes dans plusieurs produits naturels de la famille des alcaloïdes. De plus, plusieurs molécules bioactives en chimie pharmaceutique contiennent cette sous-unité et ces molécules sont utilisées comme ingrédients actifs dans différents traitements (**Figure 2**).² À titre d'exemple, le Risperdal[®] est un médicament qui traite la schizophrénie, la bipolarité et l'autisme, alors que Concerta[®] est utilisé dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Dans le cas du Kadian[®], il sert à traiter les douleurs chroniques modérées et sévères. Les pipéridines s'avèrent donc des hétérocycles de grande importance.

¹ Pelletier, S. W. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Wiley-Interscience: New-York, 1999, p. 410

² a) Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1556. b) Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3679.

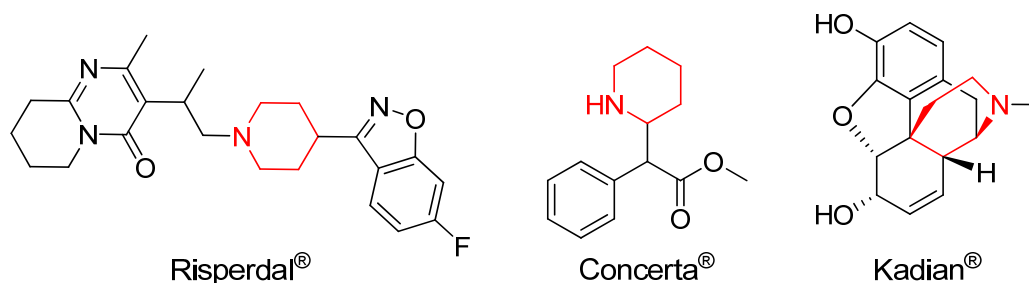


Figure 2 : Structures des molécules biologiquement actives contenant la sous-unité pipéridine contenue dans différentes marques de médicaments.

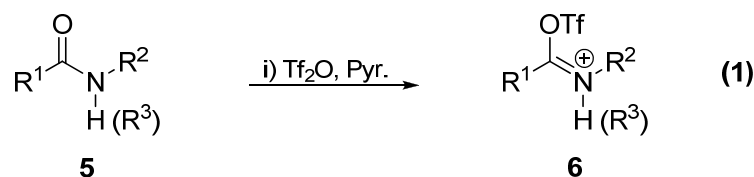
1.2 Méthodes de synthèse de dérivés pipéridines développées dans le groupe du Prof. Charette

Au cours des dernières années, de nombreuses méthodes ont été développées pour préparer des unités pipéridines³ et ce, particulièrement pour la synthèse diastéréosélective de pipéridines polysubstituées chirales, non-racémiques.^{3c,e} Toutefois, la grande diversité des patrons de substitution des pipéridines polysubstituées rend attrayant le développement de nouvelles routes de synthèses stéréocontrôlées.

Afin d'accéder à de nouvelles stratégies, le groupe du Prof. Charette s'est inspiré des travaux de Ghosez et autres.⁴ En effet, il a été démontré que des iminiums et des iminotriflates peuvent être générés à partir d'amides secondaires et tertiaires lorsqu'activés par le $\text{ Tf}_2\text{O}$ dans le milieu réactionnel (éq 1). L'intermédiaire **6** créé sert d'espèce électrophile sujet aux attaques nucléophiles diverses.

³ a) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1701. b) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borchering, D. R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2953. c) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781. d) Mitchinson, A.; Nadin, A.; Ito, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **2000**, 2862. e) Bailey, P. D.; Millwood, P. A.; Smith, P. D. *Chem. Commun.* **1998**, 633.

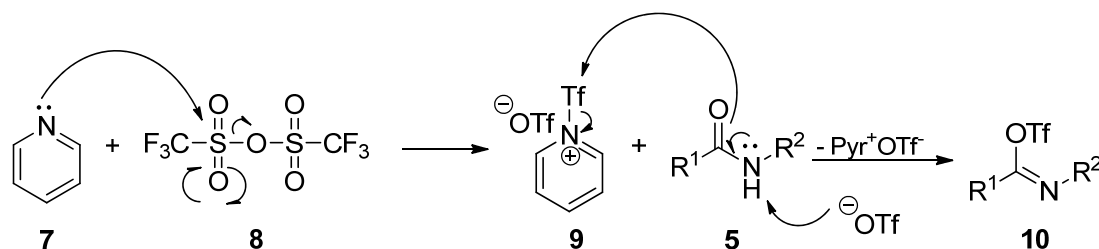
⁴ a) Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Taleb-Saharaoui, S.; Ghosez, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 879. b) Sisti, N. J.; Fowler, F. W.; Grierson, D. S. *Synlett* **1991**, 816. c) Thomas, E. W. *Synthesis* **1993**, 767.



Au fil des ans, l'utilisation de cette stratégie dans les laboratoires du Prof. Charette a permis d'étendre cette méthodologie et d'effectuer la synthèse d'amidines, de thiazolines, de thioamides, d'esters et d'orthoesters cycliques.⁵

Par la suite, Michel Grenon a réalisé des études spectroscopiques afin d'identifier les intermédiaires formés lors de l'activation par le Tf_2O ; la nature de ceux-ci dépend de plusieurs facteurs, dont la structure de l'amide (secondaire ou tertiaire), la quantité d'anhydride triflique utilisée, ainsi que la base choisie (lorsqu'il y en a).⁶ Il a montré que la pyridine (**7**) attaque d'abord l'anhydride triflique (**8**) pour former le triflate de pyridinium (**9**) et qu'ensuite, ce dernier est neutralisé par l'amide **5**, procurant du même coup l'aminotriflate **10** et un équivalent du triflate de pyridinium (**Schéma 1**).

Schéma 1 : Mécanisme d'activation d'un amide secondaire

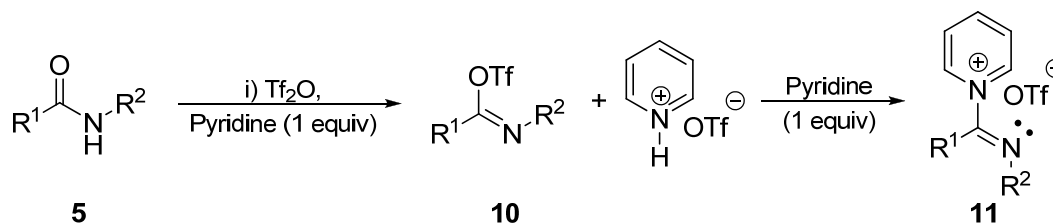


En présence d'un deuxième équivalent de pyridine, celui-ci agit comme nucléophile sur l'aminotriflate **10** pour donner l'intermédiaire triflate d'amidinium **11** (**Schéma 2**).

⁵ a) Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, *41*, 1677. b) Charette A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908. c) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245. d) Charette A. B.; Chua, P. *Synlett*, **1998**, 163. e) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499.

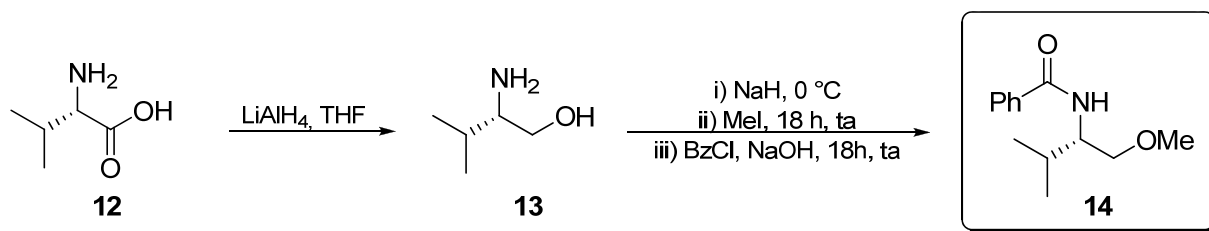
⁶ Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694.

Schéma 2 : Formation du triflate d'amidinium



En 2001, des études plus approfondies comprenant des expériences NOESY ont été réalisées et ont permis d'établir que l'utilisation de la *N*-méthylbenzamide générerait majoritairement l'isomère *E* de l'amidinium ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$), soit celui dans lequel le doublet libre de l'azote est *syn* au pyridinium.⁷ Cette donnée est importante puisqu'il a été démontré que ce doublet libre est essentiel pour effectuer l'addition régiosélective des nucléophiles organométalliques. Après une optimisation poussée, les efforts déployés ont permis de trouver un auxiliaire chiral basé sur la valine (**12**) qui permettait, une fois activé par le Tf_2O , d'obtenir l'isomère *E* convoité. La synthèse débute par la réduction de la valine (**12**) par LAH (**Schéma 3**). L'alcool **13** résultant est méthylé et la benzylation de l'amine primaire est effectuée pour obtenir l'auxiliaire chiral **14**.

Schéma 3 : Synthèse de l'auxiliaire chiral du groupe Charette

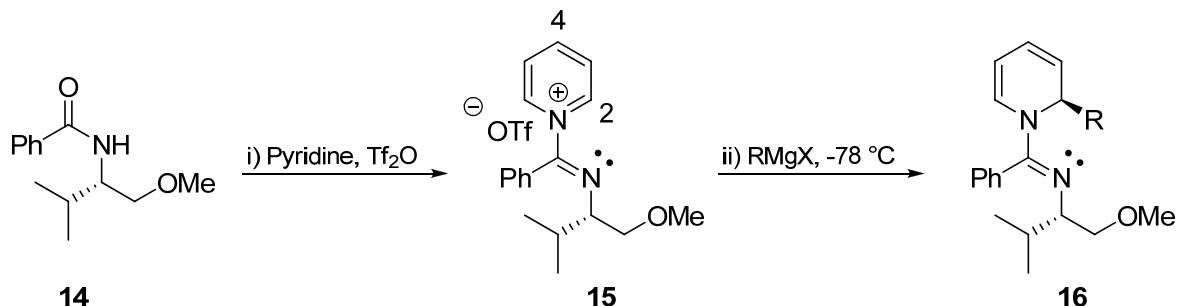


Cet auxiliaire peut être recristallisé et obtenu sous forme énantiopur après une synthèse simple et efficace. Une fois l'activation effectuée, la caractéristique la plus importante de cet auxiliaire est son habileté à contrôler l'addition des organomagnésiens (réactifs de

⁷ Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.

Grignard) et des organocuprates de façon régiosélective et diastéroselective en position 2 du pyridinium **15** (Schéma 4). Ceci constituait, en 2001, un avancement significatif pour la substitution régio- et stéréosélective de sels *N*-pyridinium non-substitués.

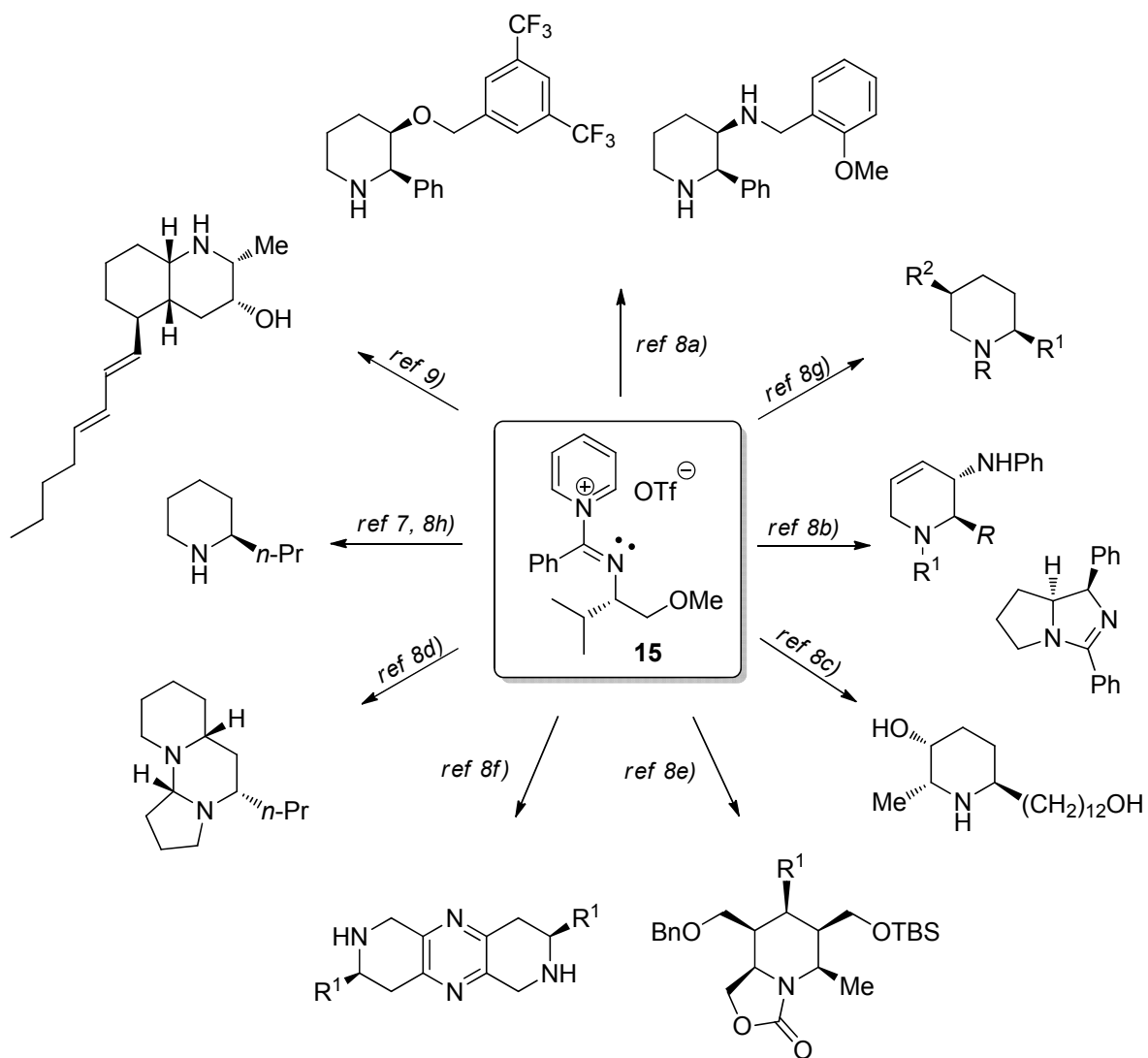
Schéma 4 : Addition régio- et diastéroselective de composés organométalliques



Depuis, pas moins de dix publications scientifiques ont été écrites impliquant cet auxiliaire chiral et elles impliquent toutes l'intermédiaire triflate de pyridinium **15** (Schéma 5). Tel que discuté auparavant, cet intermédiaire se génère *in situ* par l'addition de Tf_2O sur l'amide chiral en présence de pyridine dans du DCM sec.^{7, 8, 9}

⁸ a) Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3517. b) Lemire, A.; Beaudoin, D.; Grenon, M.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2368. c) Lemire, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2747. d) Charette, A. B.; Mathieu, S.; Martel, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5401. e) Sales, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5773. f) Focken, T.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2985. g) Larivée, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3955. h) Stazi, F.; Marcoux, D.; Poupon, J.-C.; Latassa, D.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 5011.

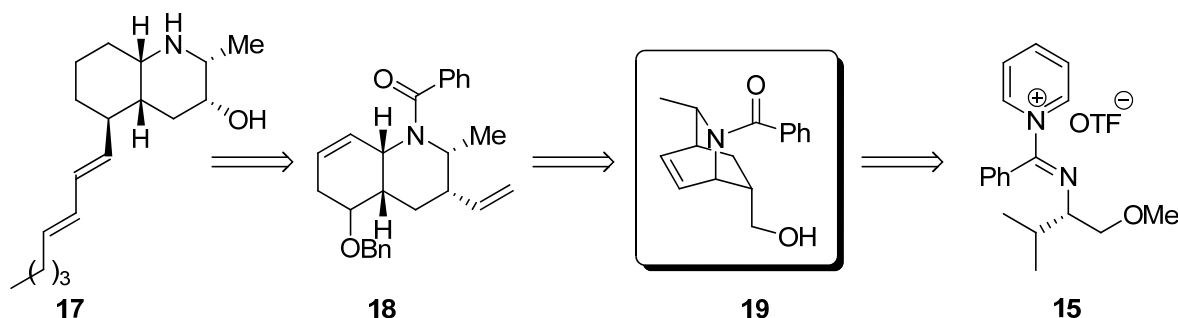
Schéma 5 : Pipéridines et autres alcaloïdes synthétisés à partir de l'auxiliaire chiral



1.3 Élaboration du projet et hypothèse de méthodologie

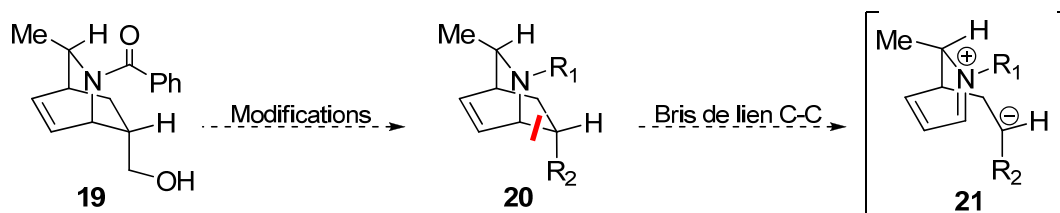
L'utilisation de l'auxiliaire chiral **14** est une stratégie encore utilisée dans les laboratoires du Prof. Charette en 2008 et fait partie intégrante de la synthèse de la (+)-lépadine B (**17**) effectuée par Guillaume Barbe.⁹ Un des intermédiaire dans sa rétrosynthèse, l'alcool azabicyclo[2.2.2]octène (**19**), est obtenu en 5 étapes à partir du triflate de pyridinium **15** selon une procédure de Marcelo Sales (voir chapitre 3 pour la synthèse de l'alcool énantiomériquement pur) (Schéma 6).

Schéma 6 : Rétrosynthèse de la (+)-lépadine B (**17**)



Ce synthon est d'une importance capitale dans le cadre du présent mémoire puisque de nombreuses réalisations découleront des observations et travaux préliminaires effectués par Guillaume Barbe sur ce bicycle. En effet, il s'est interrogé sur les modifications à apporter à la structure de l'azabicyclo[2.2.2]octène (**19**) pour permettre la rupture du lien C-C (en rouge) et libérer un intermédiaire électrophile dihydropyridinium (Schéma 7).

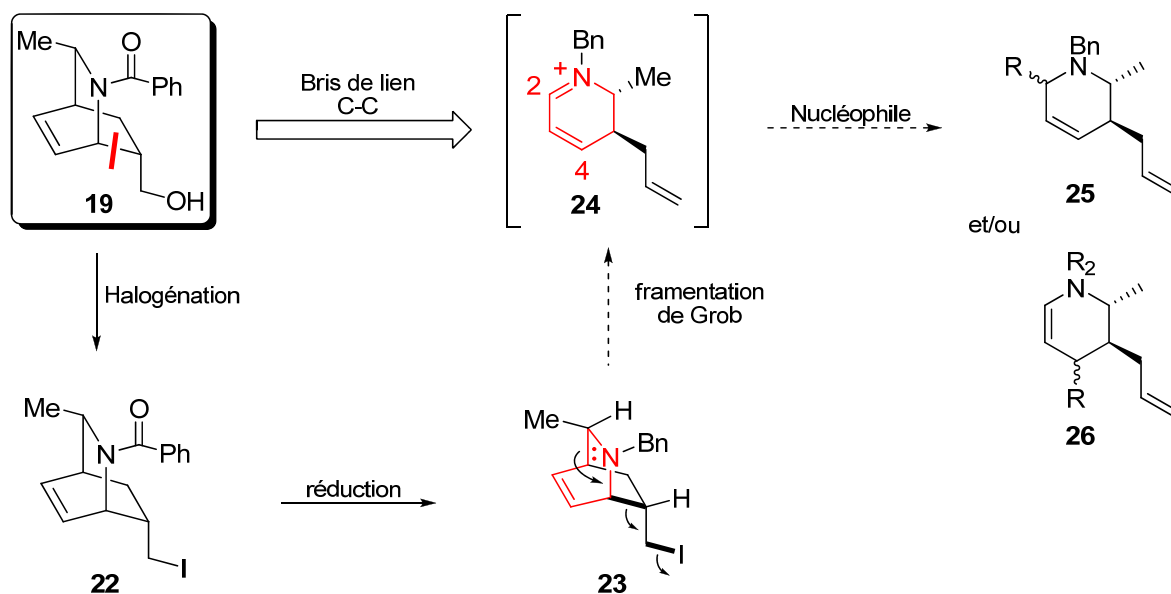
Schéma 7 : Modifications et formation d'un dihydropyridinium



⁹ Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13873.

Plus spécifiquement, la stratégie envisagée transformerait le groupement alcool de **19** par un très bon électrofuge, soit un iodure (**Schéma 8**). Par la suite, la réduction de l'amide tertiaire du composé **22** par l'hydruire de l'ester de Hantzsch (HEH), selon une méthodologie précédemment développée par Guillaume Barbe, permettrait de libérer le doublet non liant de l'azote tout en conservant l'amine tertiaire **23** protégée.¹⁰ Ce composé servirait alors de précurseur pour l'étape- clé, soit la fragmentation de Grob.¹¹

Schéma 8 : Élaboration du projet



Cette approche synthétique est privilégiée puisque les méthodes plus traditionnelles pour la réduction d'amides (hydruire de bore ou d'aluminium, le silane avec des complexes de métaux de transitions ou activation avec un acide de Lewis suivi d'un réducteur) ne sont pas compatibles avec la présence d'un groupement halogène primaire, lequel serait probablement réduit ou éliminé dans les conditions réactionnelles. Il aurait pu être envisagé d'inverser les étapes d'halogénéation et de réduction. La présence du groupement alcool

¹⁰ Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18.

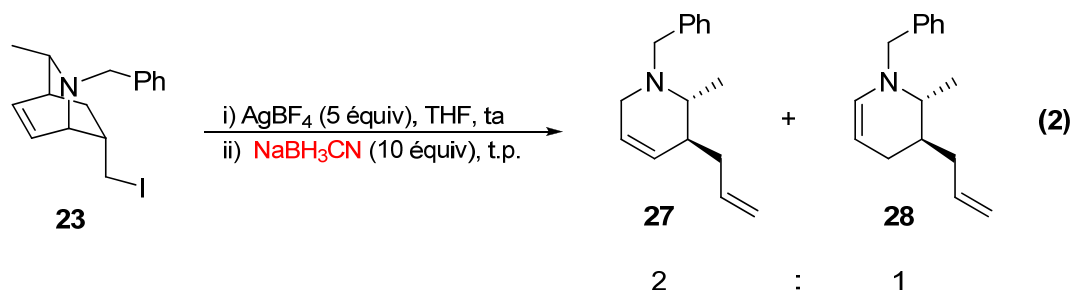
¹¹ Grob, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 535.

n'empêcherait probablement pas la réduction de l'amide. Par contre, la formation de l'iodure deviendrait ardue avec la présence d'une amine nucléophile sur la molécule. La séquence réactionnelle décrite paraissait donc être la meilleure pour nous rendre au produit amino halogéné **23** tout en permettant d'utiliser une méthodologie de synthèse développée dans le groupe. Finalement, la molécule obtenue comporterait une structure adéquate afin d'effectuer notre transformation-clé, soit la fragmentation de Grob. Cette dernière donnerait un intermédiaire dihydropyridinium **24** qui pourrait être piégé par un nucléophile.

Sur ce genre de système, deux positions sont électrophiles et le concept dur/mou pourrait être exploité (**Schéma 8**). Pour effectuer une addition en position 2, il faudrait probablement utiliser un nucléophile plus dur puisque le carbone électrophile se retrouve en α de la charge. Dans ce cas, nous obtiendrions la tétrahydropyridine **25**, alors qu'une addition en position 4 donnerait l'énamine **26**. Par la suite, ces deux produits mèneraient facilement aux pipéridines correspondantes par hydrogénation. Toutefois, les énamines non substituées en position 2 ou 3 sont, en général, moins stables. Tel que démontré dans le **Schéma 8**, la fragmentation formerait deux centres stéréogènes *trans* avant l'addition du nucléophile. Donc, si l'attaque se fait en position 2, elle pourrait être influencée par le méthyle, le groupement allyle, les deux groupements ou aucun des deux. Si l'attaque se fait en position 4, nous pourrions croire que le groupement allyle, se trouvant alors en position α , influencerait majoritairement la face d'attaque du nucléophile.

Effectuant la synthèse discutée au **Schéma 8**, Guillaume Barbe s'est retrouvé rapidement avec le précurseur **23** en main. Sachant que ce composé est stable en solution, puisqu'il a pu l'isoler, il a décidé d'aider le bris du lien C-I en ajoutant un métal qui se complexe bien à l'iode, soit l'argent. Lors du tout premier essai, la solution jaune claire de l'iodure **23** dans le THF devient rapidement brune et hétérogène lors de l'ajout du tétrafluoroborate d'argent (AgBF_4). Le nucléophile choisi à ce moment est le cyanoborohydrure de sodium. Réducteur plutôt mou, il permet, toujours selon Guillaume Barbe, de bien différencier les 2 positions

d'additions. L'attaque en position 2 donnerait une amine cyclique tertiaire possédant une double liaison interne alors que l'attaque sur la position 4 formerait l'énamine. Celle-ci pourrait reformer l'iminium et être réduite une seconde fois, fournissant directement la pipéridine. Après parachèvement, traitement et analyse du brut de la réaction, il est venu à la conclusion que la fragmentation de Grob a bel et bien fonctionnée et que la réduction s'est faite dans une proportion de 2 : 1 en faveur de l'addition sur la position 2 du pyridinium (**éq 2**) (voir chapitre 2 pour les explications sur l'analyse du produit final).



Les travaux du Prof. Macmillan sur l'organocatalyse, principalement les additions énantiosélectives de type Friedel-Crafts sur des iminium, convainquent Guillaume Barbe d'utiliser la *N*-méthylindole comme second nucléophile.¹² L'augmentation de l'encombrement stérique de ce composé comparativement à un hydruure permet d'espérer une meilleure régiosélectivité lors de l'addition. Malheureusement, la formation d'un film d'argent au fond du ballon réactionnel indique que l'indole est probablement trop riche en électron et qu'il réduit l'Ag^I en Ag⁰ avant même de pouvoir attaquer l'iminium **24**. Suite à plusieurs discussions sur le sujet avec Guillaume Barbe, je lui suggère d'essayer les réactifs de Grignards comme sources de nucléophiles. Dès le premier essai avec le bromure de méthylmagnésium, un excellent résultat survient. En effet, l'addition est complètement régiosélective en position 2 du pyridinium avec consommation totale du produit de départ.

¹² a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243. b) Paras, N. A.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370. c) Austin, J. F.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.

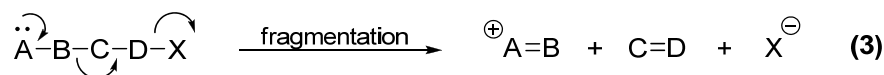
Guillaume Barbe a donc prouvé que le concept de la fragmentation de Grob formant le dihydropyridinium **24** suivi d'une addition nucléophile régiosélective peut fonctionner. L'optimisation de tous les paramètres, l'étendue de cette méthodologie et l'utilisation de celle-ci dans un objectif de synthèse change de main et devient mon projet et sujet de recherche principal. Les manipulations menant aux résultats qui seront présentés au chapitre 2 ont presque uniquement été effectuées par moi-même tout en collaborant étroitement avec Guillaume Barbe.

1.4 La fragmentation de Grob

La fragmentation de Grob repose sur quelques éléments importants qui seront décrits dans cette section. Il s'agit essentiellement des conditions de réaction, de la structure de la molécule ainsi que des prérequis stéréoélectroniques.

1.4.1 La fragmentation hétérolytique

La fragmentation hétérolytique est un type de réaction régulièrement vu en chimie organique.¹³ Elle met en jeu des molécules composées d'atomes de carbones, d'hétéroatomes (O, N, S, ou P) et d'halogénures (ou autres groupements partants). En général, ce type de fragmentation se caractérise par le clivage de la molécule en trois espèces, dont deux sont chargées, une positivement et l'autre, négativement (éq 3).¹⁴



¹³ Grob, C. A.; Schiess, P. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 1. Ho, T.-L. *Heterolytic Fragmentation of Organic Molecules*; Wiley-Interscience: New York, 1992.

¹⁴ Grob, C. A.; Baumann, W. *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 594.

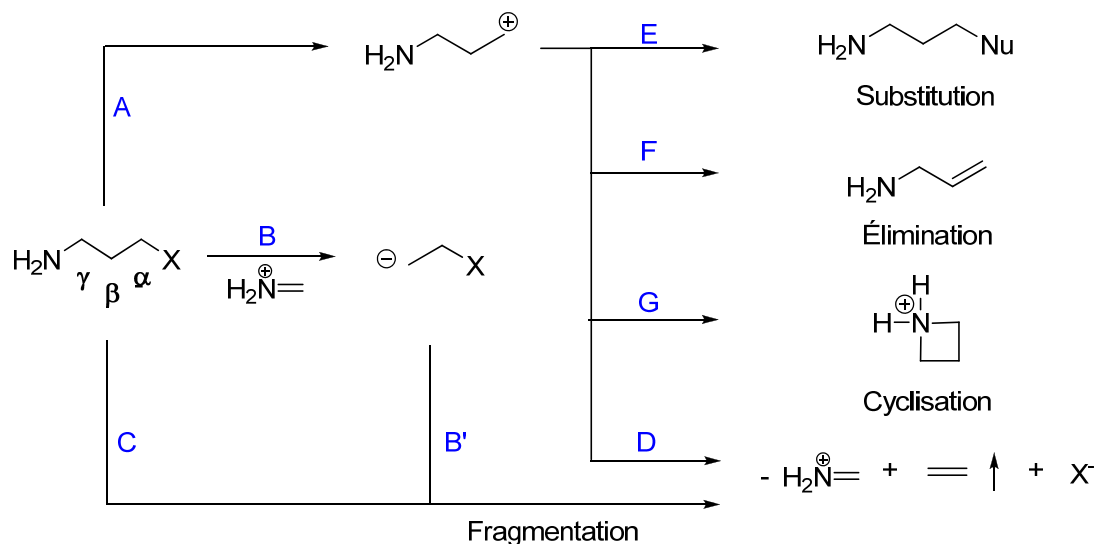
Le fragment $^{\oplus}\text{A}=\text{B}$ se nomme groupe électrofuge (sans les électrons de la liaison B-C) alors que le fragment X^{\ominus} est le groupe nucléofuge (quitte avec les électrons de la liaison D-X).¹⁵ Le processus de fragmentation peut se produire selon trois voies distinctes (**Schéma 9**). Le premier se fait via un processus à une étape, alors que les deux autres passent par des intermédiaires ioniques donc, qui a lieu en deux étapes. Les aspects stériques et électroniques jouent un rôle important. Premièrement, il peut y avoir la formation d'un carbocation lors du départ du nucléofuge (voie **A**). Cette possibilité est accrue si les conditions réactionnelles sont semblables à une réaction de type E1 ou S_N1 et que le carbocation formé est tertiaire. Il s'en suit une deuxième réaction très rapide qui forme l'ammonium et l'oléfine, complétant ainsi la fragmentation (voie **D**). L'autre mécanisme en deux étapes est la formation du groupe électrofuge en premier lieu et stabilisation de la charge négative par le carbone β (voie **B**). Par la suite, une deuxième réaction rapide provoque la formation de l'oléfine et du groupement nucléofuge, complétant ainsi la fragmentation (voie **B'**). La dernière possibilité est une fragmentation synchrone menant directement aux trois fragments voulus (voie **C**).

Dans le cas des substrats de départ comportant une amine en position γ d'un nucléofuge, il n'est pas rare de voir des réactions autres que la fragmentation se produire. En effet, trois autres voies réactionnelles peuvent compétitionner avec la fragmentation dépendant des conditions de réaction.

Si un carbocation est formé dans des conditions de S_N1, en particulier dans un solvant protique polaire, toutes les réactions de compétitions suivantes peuvent survenir : la substitution (voie **E**), l'élimination (voie **F**) et la fermeture de cycle (voie **G**). Ces mêmes réactions secondaires peuvent se produire dans des conditions de réaction E2 ou S_N2. Dans le cas où la formation du carbanion est la voie principale, la fragmentation devient la seule possibilité (voie **B'**).

¹⁵ Mathieu, J.; Allais, A.; Valls, J. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 71.

Schéma 9 : Processus de fragmentation et réactions compétitives à la fragmentation



En regardant la molécule que nous obtiendrions en tant que précurseur de la fragmentation de Grob dans notre cas (l'iodure **23**, voir **Schéma 8**), il est très peu probable qu'un intermédiaire cationique soit formé, puisque le carbocation obtenu serait primaire donc fortement défavorisé. Par le fait même, les réactions d'élimination, de substitution et de fermeture de cycle constitueraient des voies réactionnelles peu probables. De plus, la fragmentation par la formation de l'ammonium créerait un carbanion instable sur un carbone sp^3 . Il est donc envisagé que la fragmentation en une étape soit favorisée (voie **C**).

1.4.2 Prérequis

Puisque cinq atomes interviennent dans l'état de transition, quelques prérequis sont nécessaires afin que la fragmentation de Grob ait lieu. Selon Prelog, le doublet libre de l'azote doit absolument être antipériplanaire et parallèle au lien $\text{C}(\alpha)-\text{X}$ alors que tous deux doivent être parallèles et antipériplanaires au lien $\text{C}(\beta)-\text{C}(\gamma)$ (**Figure 3**).¹⁶ Quelques années plus tard, Deslongchamps explique ces conditions stéréoelectroniques en amenant le

¹⁶ Klyne, W.; Prelog, V. *Experimentia* **1960**, 16, 521.

concept des orbitales anti-liantes (σ^*).¹⁷ Celles-ci se trouvent à 180° des orbitales σ liantes et permettent d'accepter les électrons du doublet libre de l'azote et ceux du lien C(β)-C(γ) afin de briser le lien central et ainsi d'expulser le nucléofuge. Trois conformations peuvent satisfaire les prérequis stéréoélectroniques établis par Prelog et complétés par Deslongchamps (**Figure 3**). En utilisant la projection de Newman entre les liens C(β)-C(γ), c'est-à-dire le lien qui se brise, il s'agit des conformations antipériplanaire, éclipsées et synclinales. Toutefois, la conformation permettant le meilleur alignement électronique n'est pas nécessairement la plus favorable stériquement (conformation éclipsée).

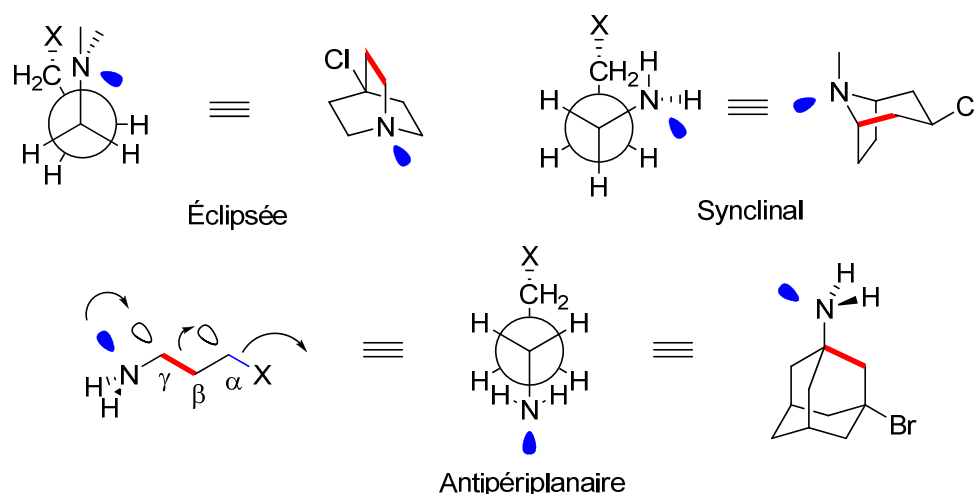


Figure 3 : Prérequis stéréoélectroniques et conformations permises

1.4.3 Types de fragmentation

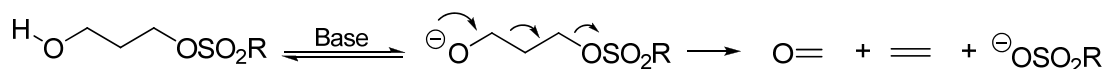
Au fil des ans, la fragmentation de Grob a été modifiée en utilisant différents groupes électrofuges. La première modification a été amenée par Wharton (**Schéma 10**).¹⁸ Dans le contexte présent, la base sert à déprotoner l'alcool. Ce faisant, l'oxygène devient un

¹⁷ Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon: Oxford, 1983.

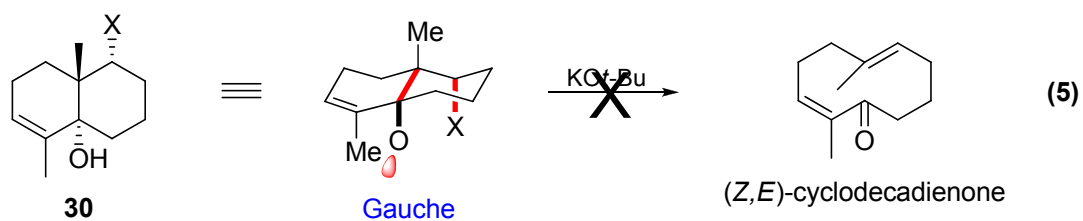
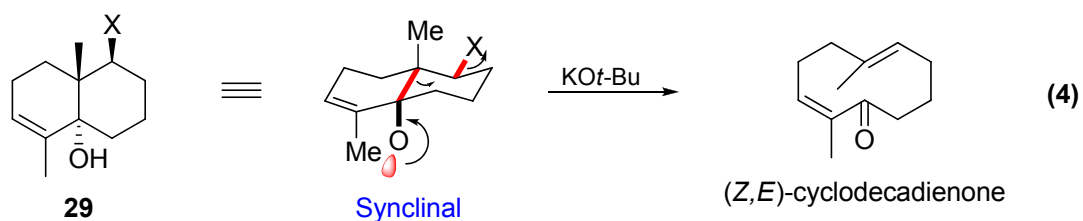
¹⁸ a) Wharton, P. S. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4781. b) Wharton, P. S.; Hiegel, G. A.; Coombs, R. V. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3217. c) Wharton, P. S.; Hiegel, G. A.; Coombs, R. V. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3254. d) Wharton, P. S.; Baird, M. D. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2932.

puissant donneur d'électrons et provoque l'expulsion du groupement sulfonate plus facilement.

Schéma 10 : Fragmentation de type Wharton



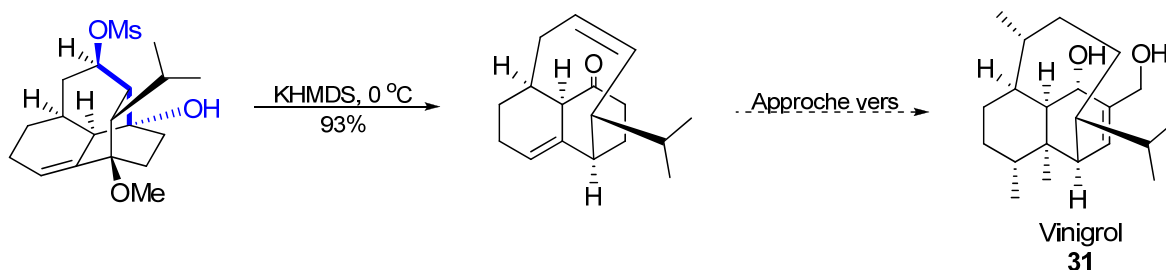
Les études de Wharton sur les décalines fonctionnalisées tel que **29** et **30** ont démontré que les prérequis stériques et stéréoélectroniques sur ces composés de départ sont effectivement primordiaux. Dans le cas où la molécule respecte les conditions de Grob, la fragmentation se fait de manière rapide et avec de bons rendements (éq 4). Toutefois, s'il existe une relation gauche entre les liens C(β)-C(γ) et C(α)-X, la réaction s'effectue très lentement et de nombreux produits secondaires sont formés (éq 5). L'apport de cette d'étude sur les décalines est important puisque la fragmentation de Grob constitue probablement la meilleure méthode synthétique pour construire des cycles de tailles moyennes, plus particulièrement les cycles à 10 membres.¹⁹



¹⁹ Minnaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; De Groot, A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2115.

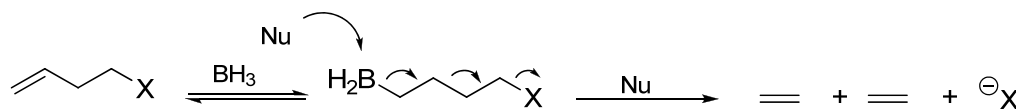
La fragmentation de type Wharton demeure une réaction utilisée dans les synthèses totales encore aujourd'hui. En effet, le groupe du Prof. Baran utilise cette réaction lors d'une des étapes clés dans une approche de la synthèse du Vinigrol (**31**), molécule possédant plusieurs propriétés biologiques très prometteuses (antihypertenseur, inhibiteur d'agrégation des plaquettes sanguines et antagoniste du facteur nécrotique tumoral (TNF)) (**Schéma 11**).^{20,21} Ce type de fragmentation (Wharton) surclasse littéralement les autres types dans ses applications en synthèse à un point tel que le nom de fragmentation de Grob lui est maintenant généralement attribué!

Schéma 11 : Fragmentation de type Wharton dans la synthèse du Vinigrol



La deuxième modification de la fragmentation de Grob est celle développée par Marshall (**Schéma 12**).²² Après l'hydroboration de la double liaison, le bore est attaqué par un nucléophile et la fragmentation survient. Dans ce cas, le groupement électrofuge est une simple double liaison comparativement à un groupement ou alcool dans le cas précédent.

Schéma 12 : Fragmentation de type Marshall (ou type boronate)



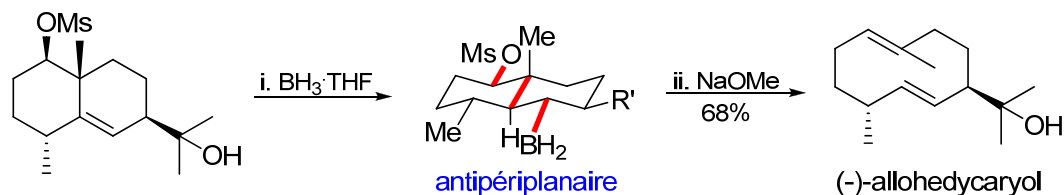
²⁰ Maimone, T.J.; Voica, A.-F.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 1.

²¹ Paquette, L. A.; Efremov, I.; Liu, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 505.

²² Marshall, J.A.; Bundy, G.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4291.

Cette stratégie est principalement utilisée pour la formation de cycle à dix membres, mais contrairement au type Wharton, une seconde double liaison est introduite dans le cycle (Schéma 13).

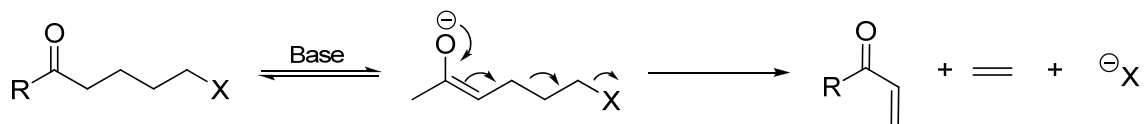
Schéma 13 : Formation de cycle à 10 membres par la fragmentation de type Marshall



La fragmentation de type Marshall est restreinte aux doubles liaisons trisubstituées puisque l'addition de borane sur un substrat ayant une double liaison tétrasubstituées résulte en des régio- et stéréosélectivités plutôt modérées. De plus, plusieurs groupements fonctionnels ne sont pas compatibles avec les boranes.

La troisième et dernière modification de la fragmentation de Grob est celle développée par Mander qui se fait à partir d'une cétone et met en jeu un intermédiaire énolate (Schéma 14).²³

Schéma 14 : Fragmentation de type Mander

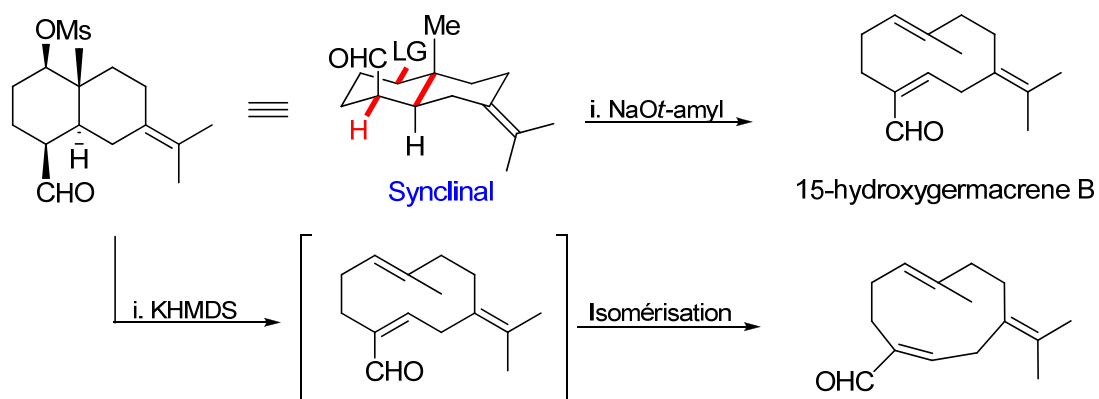


L'utilisation d'une base forte est nécessaire afin d'initier l'énolisation du groupement carbonyle et de permettre l'éjection du groupe nucléofuge. Dans l'exemple suivant, l'utilisation de la base *t*-amyloxyde de sodium a permis d'augmenter le rendement de cette

²³ Brown, J. M.; Cresp, T. M.; Mander, L. N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3984.

réaction (**Schéma 15**). Le KHMDS avait précédemment été utilisé, mais provoquait l'isomérisation de la double liaison en α du carbonyle.

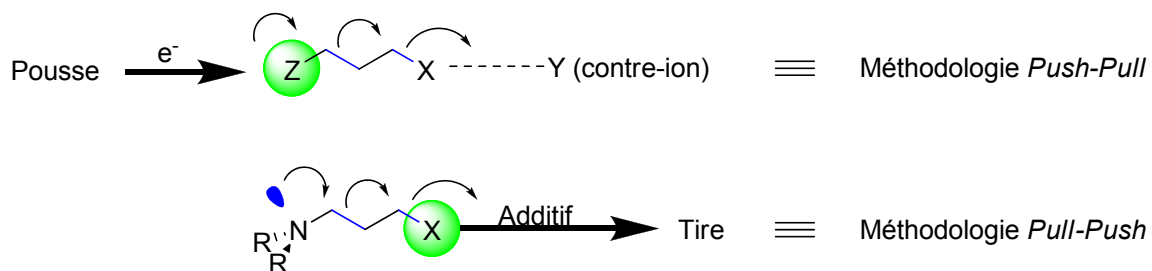
Schéma 15 : Formation de cycle à 10 membres par fragmentation de type Mander



Tout comme la fragmentation de type Marshall, celle de Mander est principalement utilisée pour la formation de cycles à dix membres.

En résumé, la fragmentation de Grob et ses modifications mettent à profit deux méthodologies différentes appelées *Push-Pull* et *Pull-Push* (**Schéma 16**).²⁴ Premièrement, l'action d'une base (Wharton et Mander) ou d'un nucléophile (Marshall) poussent (*push*) les électrons dans le système afin de provoquer la fragmentation et le groupement partant est piégé (*pull*) par un contre-ion. À l'opposé, le but de notre méthodologie est d'utiliser le système initial de Grob (groupement partant en position γ d'une amine) et de tirer (*pull*) sur le groupement partant à l'aide d'un additif afin de permettre au doublet d'électrons libre de l'amine de provoquer (*push*) la fragmentation une fois les prérequis satisfaits.

²⁴ Zimmerman, H. E.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1579.

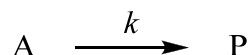
Schéma 16 : Comparaison des méthodologies *Push-Pull* et *Pull-Push*

1.5 Effet frangomérique

Dans ses études sur les composés organiques γ -aminés, Grob a défini *l'effet frangomérique* comme étant l'augmentation de la réactivité due à une fragmentation synchrone. L'explication de ce concept, la manière de le calculer ainsi que l'impact sur la fragmentation seront discutés dans cette section.

1.5.1 Théorie et calculs de l'effet frangomérique

Tel que mentionné dans la section 1.4, les fragmentations hétérolytiques peuvent avoir lieu selon deux mécanismes distincts : un processus en 2 étapes (formation d'un carbanion ou d'un carbocation) ou par un processus en une seule étape (la fragmentation synchrone). Malgré leur différence, ces deux mécanismes suivent une cinétique de premier ordre, c'est-à-dire que la vitesse de réaction est proportionnelle à la concentration d'un seul réactif et ce, à la puissance 1 (éq 6).¹¹



$$V = k[A] = -\frac{d[A]}{dt} \quad (6)$$

A = Réactif

k = Constante de vitesse

P = Produit

V = Vitesse de réaction

$[A]$ = Concentration de A

t = Temps de réaction

La forme intégrée de cette formule (éq 7a) nous permet de déterminer la constante de vitesse de la réaction (k) en trouvant le temps de demi-vie, soit le temps nécessaire pour que la concentration d'un réactif soit réduite à la moitié de sa valeur initiale (éq 7b). La constante de vitesse sera nécessaire pour calculer l'effet frangomérique (*vide infra*).

$$\ln \left(\frac{[A]}{[A]_0} \right) = -kt \quad (7a)$$

$$k = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \quad (7b)$$

$[A]_0$ = Concentration de A

$T_{1/2}$ = Temps de demi-vie

Les études de Cyril A. Grob l'ont mené à comparer les systèmes γ -aminés avec leur homomorphe respectif, soit la même molécule, mais complètement carboné (**Figure 4**). L'amine **32** ainsi que son homomorphe **33** sont reconnus pour réagir via le carbocation s'ils

possèdent un halogénure sur un carbone tertiaire et sont soumis à des conditions de type E1 ou S_N1.^{25,26}



Figure 4 : Composé γ -aminé et son homomorphe

En calculant le ratio entre la constante de vitesse du produit aminé **32** (k) et celle de l'homomorphe **33** (k_h), il est possible de recueillir des informations sur la participation potentielle de l'azote dans l'ionisation. Un ratio supérieur à 1 indique la participation de l'amine, alors qu'un ratio égal ou inférieur à 1 indique le contraire (éq 8).

$$k/k_h \geq 1 = \text{participation}$$

(8)

$$k/k_h \leq 1 = \text{non - participation}$$

Les constantes de vitesse pour l'exemple présenté en **Figure 4** ont donné un ratio de 0.52 à 25 °C, signifiant que le composé azoté, par l'effet inductif électro-attracteur de l'atome d'azote, réagit plus lentement que l'homomorphe lors de l'ionisation.¹¹

Comparativement à ces études, un mécanisme synchrone peut aussi être détecté par la cinétique de la réaction. Pour un composé aminé, la charge positive sur l'atome de carbone portant le groupe partant lors de l'ionisation peut être transférée à l'atome d'azote par la

²⁵ Grob, C. A.; Ostermayer, F. *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 1119. Grob, C. A.; Ostermayer, F.; Raudenbusch, W. *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 1672.

²⁶ Ingold, C. K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*; Cornell University press: Cornell, 1953, p. 419.

fragmentation. Dans le cas de l'homomorphe, la charge demeure sur l'atome de carbone en α du groupe partant. Or, ceci voudrait dire que les formules de l'**Équation 8** restent en vigueur afin de pouvoir comparer deux produits chargés. En rigidifiant le système et en changeant les conditions de réactions afin de favoriser la fragmentation et d'éliminer les réactions secondaires possibles, des études ont été effectuées avec les composées ci-dessous (**Figure 5**). Plus le ratio des constantes de vitesse est haut, plus l'azote joue un rôle déterminant dans la fragmentation et plus celle-ci est synchrone.



Figure 5 : Composés pour l'étude de fragmentation

Pour les composés de la **Figure 5**, le ratio des constantes de vitesse selon l'**Équation 8** a été calculé à 30 avec l'amine primaire ($R=H$), indiquant une participation de l'atome d'azote dans le processus de fragmentation et pointant vers une réaction synchrone. De plus, les groupements R sur l'amine et l'homomorphe ont été changés en ajoutant des groupements méthyles. Pour l'amine secondaire, un résultat de 222 a été noté alors qu'une augmentation importante du ratio à 520 a été déterminée pour l'amine tertiaire.²⁷ Cette augmentation de la réactivité correspond à l'augmentation de l'effet électro-donneur de l'amine par les groupements alkyles présents. Cet effet a aussi été observé dans les substitutions électrophiles de dérivés d'aniline.

Maintenant, *pour un même substrat*, une fragmentation synchrone peut seulement survenir si la constante de fragmentation est égale ou supérieure à la constante d'ionisation (**éq 9**).

²⁷ Grob, C. A.; Schwarz, W. *Helv. Chim. Acta.* **1964**, 47, 1870

$$k_f \geq k_i \quad (9)$$

Plusieurs exemples ont démontrés que si les prérequis stéréoélectroniques sont satisfaits, k_f est toujours supérieur à k_i .¹¹ L'effet frangomérique peut donc être calculé comme étant le ratio entre la constante de fragmentation et la constante d'ionisation. Elle est représentée par l'équation suivante (éq 10).

$$f = \frac{k_f}{k_i} \quad (10)$$

Mis à part quelques exceptions, il est impossible d'observer les deux processus (ionisation et fragmentation) pour le même substrat.²⁸ Dans la situation où la fragmentation prédomine, k_i peut être déterminé à l'aide de l'homomorphe. Puisque dans ces situations, k_i est toujours plus petit que k_h , tel que démontré par l'exemple de la **figure 4**, un facteur i doit être ajouté pour combler l'effet inductif de l'azote (éq 11).

$$k_i = \frac{k_h}{i} \quad (11)$$

L'effet frangomérique peut alors être réécrit en tenant compte de ces modifications (éq 12).

$$f = k_f \cdot \frac{i}{k_h} \quad (12)$$

À partir de cette équation, plusieurs composés ont été analysés. Voici les 3 substrats ayant les effets frangomériques les plus élevés selon l'Équation 12 (**Figure 6**).²⁹

²⁸ D'Arcy, R.; Grob, C. A.; Kaflenberger, T.; Krasnobajew, V. *Helv. Chim. Acta* **1966**, 49, 185.

²⁹ a) DePuy, C. H.; Bishop, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2535. b) Bottinin, A. T.; Groc, C. A.; Schumacher, E.; Zergenyi, J. *Helv. Chim. Acta* **1966**, 49, 2516. c) Grob, C. A.; Schwarz, W. *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 1870.

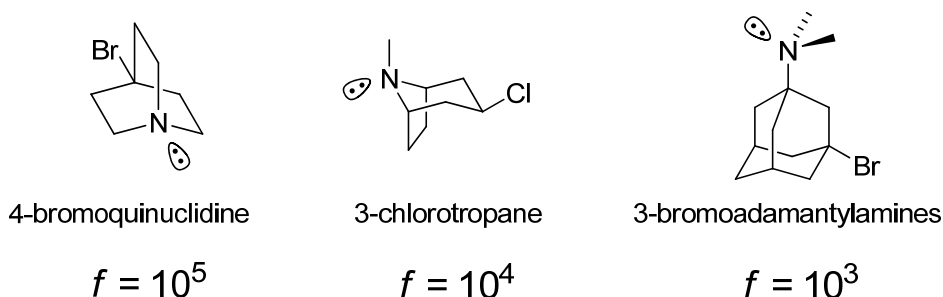
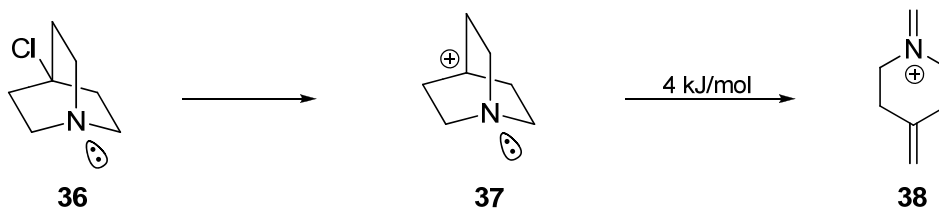


Figure 6 : Substrat avec les effets frangomériques les plus élevés

1.5.2 Fragmentation synchrone

La théorie du Prof. Grob, selon laquelle une réaction de fragmentation ayant un effet frangomérique supérieur à 1 est nécessairement synchrone, est demeurée intouchée jusqu'en 2002. Roger W. Alder et son groupe de recherche ont effectué des calculs théoriques de densité de groupements fonctionnels en utilisant le composé avec le plus haut effet frangomérique rapporté par Grob, la 4-chloroquinuclidine (**36**) (analogue à 4-bromoquinuclidine).³⁰ Les calculs B3LYP/6-31G* ont démontré que le carbocation associé à la molécule **37** correspondait à une énergie minimum reliée à un intermédiaire de réaction (**Schéma 17**). En effet, une énergie d'activation de 4 kJ/mol serait nécessaire afin de compléter la fragmentation jusqu'à l'iminium **38**. Elle ne serait donc pas synchrone, mais plutôt en deux étapes, contrairement à ce que Grob croyait.

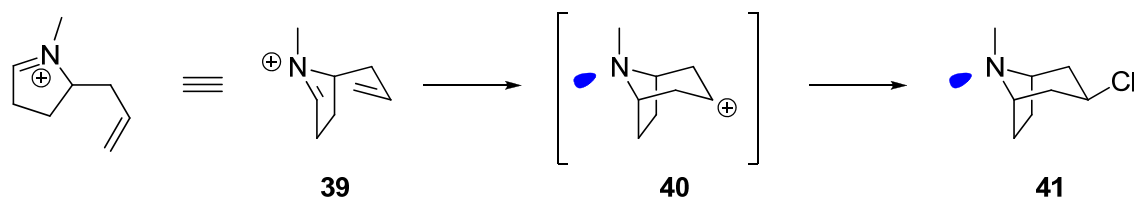
Schéma 17 : Intermédiaire carbocation stable



³⁰ Alder, R. W.; Harvey, J. N.; Oakley, M.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960 et références citées.

Toutefois, Alder rapporte que les fragmentations de Grob ne sont pas nécessairement toutes en deux étapes en citant le cas de la 3-chlorotropane (**41**), le substrat avec le deuxième effet frangomérique le plus élevé (**Schéma 18**). Son article scientifique a démontré, par calcul computationnel aussi, que la fragmentation de Grob est l'inverse de la réaction de Prins (ou le réarrangement aza-Cope dans ce cas-ci). Cette supposition a été confirmée quelques années plus tard par les travaux du groupe de recherche du Prof. Rychnovsky, appuyant ainsi la stratégie d'Alder.³¹ Le calcul B3LYP/6-31G* a été effectué à partir de l'iminium **39** jusqu'à l'amine **41** et le carbocation secondaire **40** n'est pas relié à une énergie minimum équivalent à un intermédiaire. La réaction serait donc synchrone.

Schéma 18 : Réarrangement aza-Cope



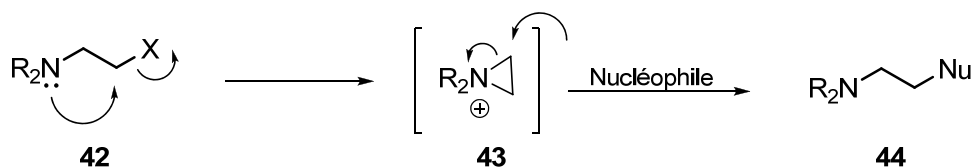
Il est important de mentionner que ces calculs ont aussi démontré que dans l'intermédiaire **37** cationique du système de la quinuclidine, le lien CH₂-CH₂ du pont est exceptionnellement long tandis que le lien C-C au carbocation ainsi que le lien C-N sont plus petits. Cet effet est causé par une importante délocalisation électronique dans le système comme dans le cas des composés aromatiques. Le terme *effet frangomérique* peut alors être redéfini comme étant une augmentation de la vitesse de fragmentation par le couplage via les orbitales entre les groupes électrofuge et nucléofuge (*through-bond coupling*).

³¹Jasti, R.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2175.

1.6 Réactivité des composés β -halogénés

Dès 1904, quelques réactions ont été faites sur des systèmes acycliques possédant des amines (primaires, secondaires et tertiaires) et des groupements partants halogénés.³² Lors de ces réactions, des cyclisations intramoléculaires forment des intermédiaires ammonium. Les vitesses de réactions diffèrent selon la taille du cycle et les plus rapides sont celles conduisant à la formation des cycles à 5 et 6 membres.³³ Toutefois, une attention particulière a été portée aux composés β -amino halogénés tertiaires tels que **42**, puisque des études mécanistiques réalisées par Bartlett³⁴ et Cohen³⁵ ont prouvé l'existence d'un intermédiaire aziridinium **43** pouvant subir une attaque nucléophile et former de nouveaux produits **44** (Schéma 19).

Schéma 19 : Formation de l'intermédiaire aziridinium



Peu de temps après, l'utilisation d'halogénures β -aminés cycliques ont fait leur apparition³⁶ et des études mécanistiques ont été réalisées.³⁷ La formation d'un aziridinium ayant été prouvé ultérieurement, ces intermédiaires ont permis de développer des réactions de contraction et d'expansion de cycle. À titre d'exemple, la pipéridine **45** forme l'aziridinium **46** qui est ensuite attaqué par l'azoture pour donner la réaction d'expansion de cycle, ce qui génère le composé cyclique à 7 chaînons **47** (Schéma 20).³⁸

³² a) Knorr, L. *Ber.* **1904**, 37, 3507. b) Gibbs, C. F.; Marvel, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 1137.

³³ Salomon, G. *Trans. Faraday Soc.* **1936**, 32, 153.

³⁴ Bartlett, P. D.; Davis, J. W.; Ross, S. D.; Swain C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2971.

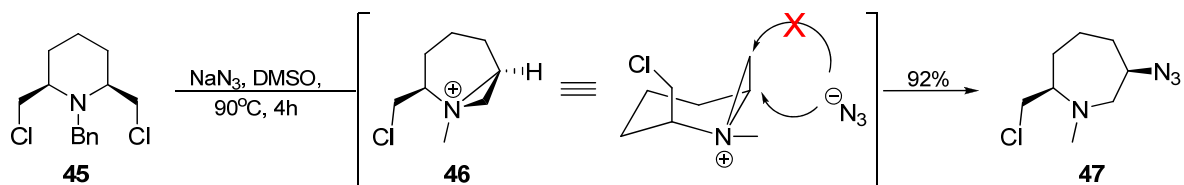
³⁵ Cohen, B.; Van Artsdalen, E. R.; Harris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 281.

³⁶ Fuson, R. C.; Zirkle, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2760.

³⁷ Hammer, C. F.; Heller, S. R. *Chem. Comm.* **1966**, 919. b) Hammer, C. F.; Heller, S. R.; Craig, J. H. *Tetrahedron* **1972**, 28, 239.

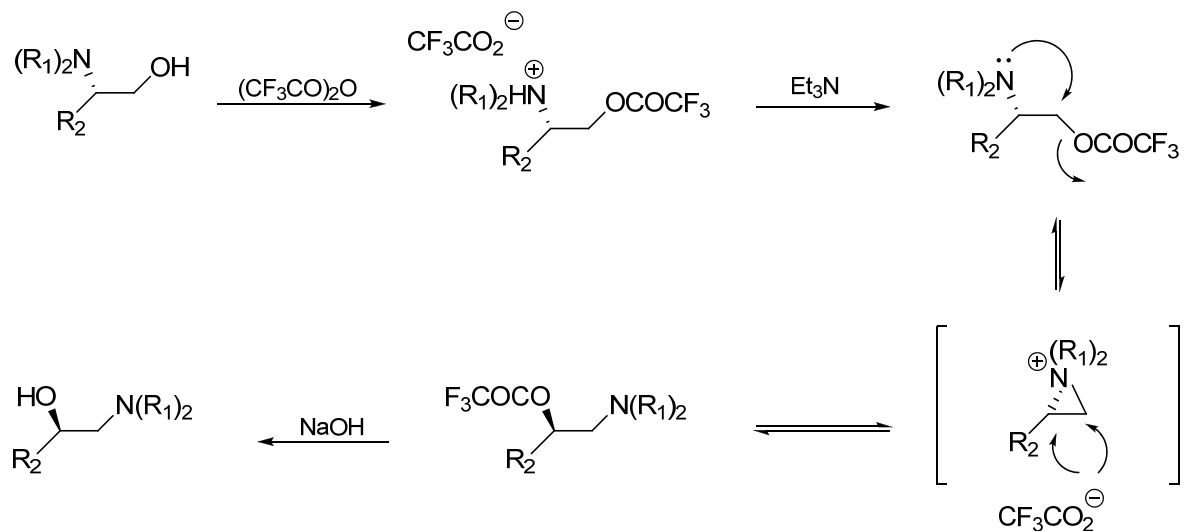
³⁸ Chong, H. S.; Garmestani, K.; Bryant Jr., H.L.; Brechbiel, M. W. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7745

Schéma 20 : Contraction ou expansion de cycle par formation d'aziridinium



Cette stratégie a été utilisée à de nombreuses reprises, particulièrement pour des expansions de cycles diastéréosélectives avec les amines monocycliques tels que les azacyclobutanes, pyrrolidines, pyrrolines et piperidines, mais aussi avec les amines bicycliques comme dans les cas des 2-azabicyclo[3.3.0]octanes, 1-azabicyclo[2.2.2]octanes, indolizidines, indolines, hexahydropyrrolo[3,4-d]isoxazoles et octahydroindoles.³⁹ Outre les expansions de cycles, Cossy a publié un réarrangement catalytique et stéréospécifique des alcools β -aminés et s'en est servi pour faire la synthèse de la (*S,S*)-reboxétine (**Schéma 21**).⁴⁰

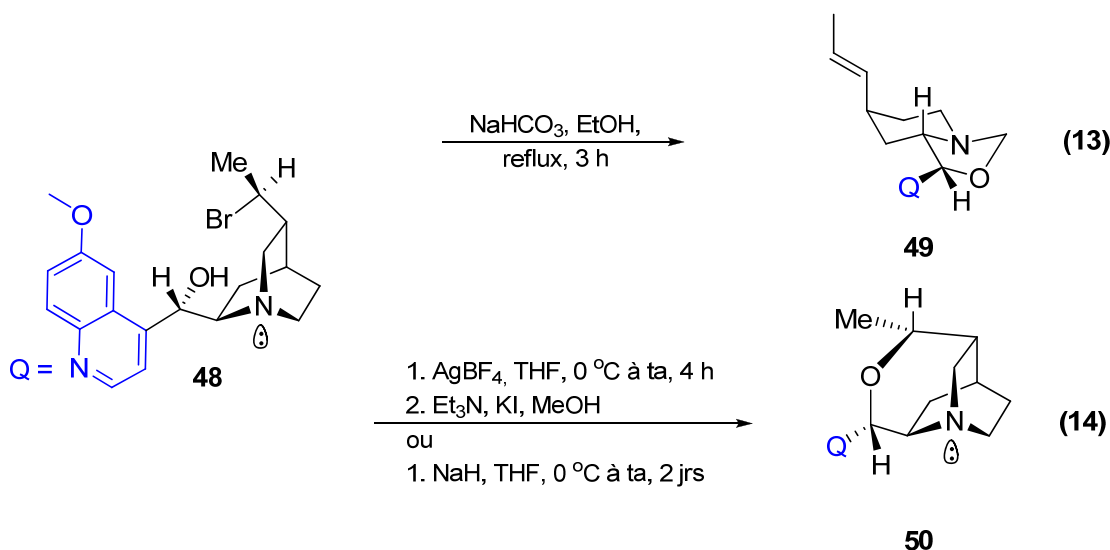
Schéma 21 : Réarrangement catalytique et stéréospécifique des alcools β -aminés



³⁹ Mena, M.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5930. Et références citées

⁴⁰ Métro, T. X.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 73, 707.

Alors que de nombreuses réactions ont été étudiées avec les composés β -aminés au cours du dernier centenaire, on ne peut en dire autant pour les composés γ -aminés. À ce jour, un seul exemple de fragmentation de Grob a été rapporté dans la littérature.⁴¹ En effet, dans la synthèse du ligand chiral mono-homo-twistane (**50**), un composé γ -amino bromé **48** (dérivé du *Cinchona*) subit une fragmentation hétérolytique à température élevée et sous des conditions de S_N1 . Cette fragmentation forme le bicyclic **49**, mais cette réaction a été décrite comme étant secondaire et non désirée (éq **13**). Pour remédier au problème, une source d'argent a été ajoutée au mélange réactionnel pour piéger le doublet libre de l'azote, empêchant ainsi la fragmentation et permettant la formation du ligand voulu (éq **14**).



1.7 Conclusion

Dans cette introduction, il a été discuté de l'importance des composés alcaloïdes et de la méthodologie employée dans le groupe du Prof. Charette pour y accéder. De plus, les travaux exécutés par Guillaume Barbe ont été soulignés et ont permis la naissance du projet discuté dans ce mémoire. Plus spécifiquement, il a été mentionné que la fragmentation de Grob peut donner plusieurs produits secondaires selon les conditions de réaction utilisées et les structures des produits de départ (incluant les effets stériques et stéréoélectroniques).

⁴¹ Hoffmann, H. M. R.; Frackenhohl, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4293.

Ainsi, plusieurs prérequis sont absolument nécessaires afin de pouvoir effectuer la fragmentation de Grob. En analysant notre précurseur, nous nous sommes convaincu que sa structure permet d'éliminer les produits secondaires rencontrés habituellement. En effet, la présence d'un halogénure primaire diminue le risque de formation d'un intermédiaire cationique et sa structure rigide annule toute cyclisation intramoléculaire. De ce fait, nous obtenons une conformation stéréoélectronique qui respecte les prérequis établis par Prelog et Deslongchamps. Notre méthodologie *Pull-Push* combinée à l'addition d'un réactif de Grignard procurent une structure moléculaire intéressante pouvant facilement être transformée en pipéridines polysubstituées. La section abordant l'effet frangomérique sert de base théorique afin de mieux comprendre les études mécanistiques qui seront présentées dans le chapitre 3 de ce mémoire. Finalement, la publication de cette méthodologie permettrait de mettre en relief une réaction découverte voilà une quarantaine d'année, mais qui depuis, a sombré quelque peu dans l'oubli. La prochaine section présentera donc les résultats obtenus lors de mes recherches en méthodologies sur la fragmentation de Grob.

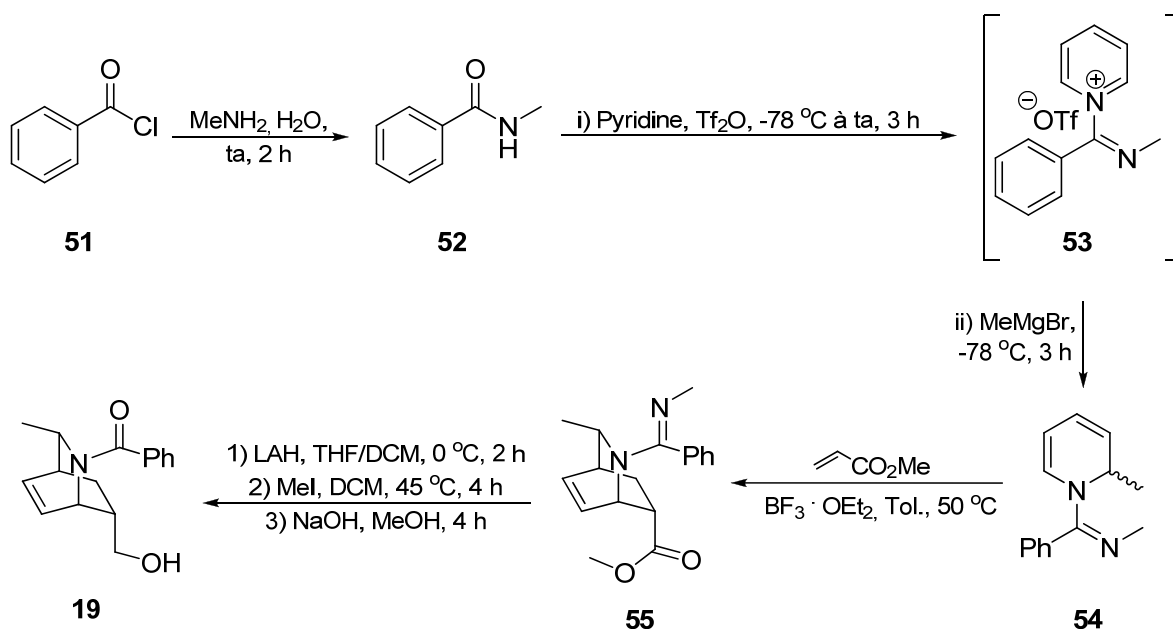
Chapitre 2 Développement de la fragmentation de Grob

Le présent chapitre englobe tous les résultats expérimentaux associés au développement de la fragmentation de Grob. La synthèse du synthon azabicyclo[2.2.2]octène (**19**) et celle de sa dérivation afin d'obtenir le précurseur de la fragmentation sont tout d'abord présentées. Par la suite, l'étude et l'optimisation de plusieurs paramètres nécessaires à la réaction sont détaillées et expliquées. Cette section est ensuite suivie par l'étendue de la méthodologie ainsi que d'une explication concernant la diastéréosélectivité de l'addition nucléophile.

2.1 Synthèse du précurseur

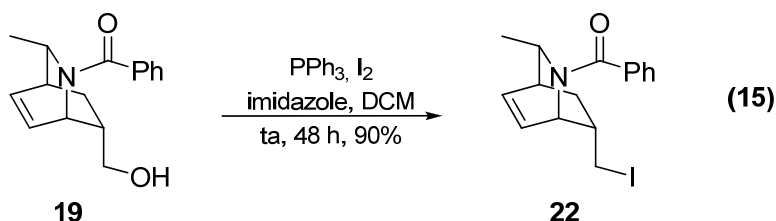
La synthèse racémique de l'amide **19** ayant permis à Guillaume Barbe de redécouvrir la fragmentation de Grob a récemment été rapportée dans la littérature par Marcelo Sales (**Schéma 22**).^{8e}

Schéma 22 : Synthèse de l'amide 19



Le chlorure de benzoyle (**51**) est mis en présence de la *N*-méthylamine pour former l'amide **52** correspondant. L'activation de l'amide par le TiCl_4 suivit du déplacement du triflate par la pyridine permet l'obtention du sel de pyridinium **53**. Ce dernier peut alors subir une attaque nucléophile régiosélective en position 2 par le bromure de méthylmagnésium afin d'accéder à la dihydropyridine **54**. Le brut réactionnel est ensuite chauffé à 50 °C en présence d'acrylate de méthyle et d'étherate de trifluoroborate permettant la réaction de Diels-Alder et l'obtention du bicyclic **55**. La réduction de l'ester par LAH produit l'alcool correspondant et l'action du MeI sur l'amidine forme l'amidinium qui peut être hydrolysé par le traitement avec du NaOH. Une fois l'amidine hydrolysée, le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice et l'amide **19** désiré est obtenu après 5 étapes et avec un rendement global de 46%.

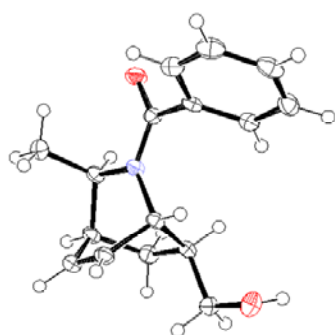
Par la suite, l'halogénéation de l'amide **19** a nécessité quelques essais. Normalement, l'iodation d'un alcool primaire par l'action de la triphénylphosphine, d'iode et d'une base organique tel que l'imidazole ne prend que quelques heures et fourni un bon rendement. Toutefois, les premiers essais n'ont donné qu'environ 50% de rendement lorsqu'agité pendant 2 h à température ambiante. La réaction a alors été agitée pendant 48 h, toujours à température ambiante (éq 15).



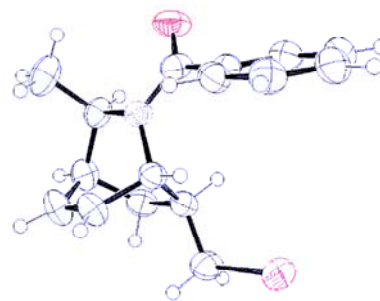
Heureusement, 90% de l'iodure **22** a pu être récupéré en tant que solide blanc. L'alcool du composé **19** semble donc peu réactif et en regardant les structures obtenues par diffraction des rayons X obtenues pour les composés **19** et **22**, il est facile de constater l'encombrement autour de l'alcool et de l'iodure (**Figure 7**). De plus, le spectre RMN ^1H

de **19** montre que les deux protons sur le C(α) de l'alcool sont diastéréotopiques (annexe A). Ils sont donc soumis à un environnement chimique différent et implique une rotation assez lente du lien C(α)-C(β). Le suivi de cette réaction par chromatographie sur couche mince n'est pas représentatif de l'évolution de la réaction puisque l'on observe une disparition rapide du produit de départ sans pour autant mener à la formation du produit final. Il semble donc que la formation de l'intermédiaire phosphonium doit être aussi rapide qu'habituellement, mais que l'attaque nucléophile par l'iode devient l'étape limitante.

Le long temps de réaction peut alors être expliqué par l'encombrement stérique créé par le bicycle. Sur un système acyclique, le lien C(α)-C(β) de l'alcool tourne librement alors qu'ici, le groupement partant préfère probablement être à 90° du bicycle. Ceci a comme résultat de minimiser les interactions, obligeant ainsi l'iode à passer sous le bicycle et créer de la répulsion stérique. Autrement, l'iode doit attendre une rotation du lien amenant l'orbital anti-liante du phosphonium dans une position plus accessible et laissant suffisamment d'espace pour attaquer S_N2 sans créer trop de répulsion.



Amide 19

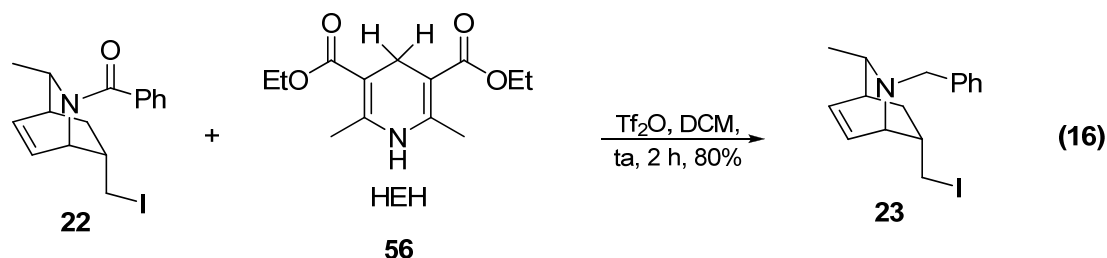


Iodure 22

Figure 7 : Structure par diffraction des rayons X

Une fois l'iodure **22** obtenu, ce solide est soumis aux conditions de réductions avec l'hydruure de l'ester de Hantzsch (**56**) (éq 16).⁹ Tel que mentionné dans le chapitre 1, la

présence de l'iodure sur la molécule peut causer quelques problèmes de réactions secondaires. Avec grande satisfaction, le protocole (conditions de réaction, d'extraction et de purification) a pu être suivi à la lettre jusqu'à l'utilisation de 1 g (2.72 mmol) de produit de départ et l'amine **23** a été obtenue avec un rendement de 80%. Au-delà de cette masse, l'ajout du HEH (voir **éq 16**) doit se faire à 0 °C avant de ramener immédiatement le mélange réactionnel à température ambiante pour obtenir le même rendement. De plus, aucune dimérisation ou fragmentation de Grob n'a été observée et le produit a été récupéré sous forme d'un solide jaune (solidifié au réfrigérateur) qui se manipule facilement.



Ayant le précurseur en main, il devenait intéressant de savoir si celui-ci possédait tous les prérequis stéréoélectroniques nécessaires. En analysant les structures cristallines **19** et **22** préalablement obtenues, il était possible de voir l'anti-périplanarité combinée au parallélisme requis entre les liens $\text{C}(\alpha)\text{-C}(\beta)$ et $\text{C}(\gamma)\text{-NR}_2$ pour effectuer la fragmentation de Grob. Toutefois, les liens $\text{C}(\alpha)\text{-OH}$ et $\text{C}(\alpha)\text{-I}$ sont perpendiculaires à leur lien $\text{C}(\gamma)\text{-NR}_2$ respectif, ceci étant probablement causé par l'encombrement stérique, empêchant donc la communication par les orbitales (liantes et anti-liantes). Il aurait été captivant de savoir si l'amine **23** possède déjà l'iode placé de façon antipériplanaire au doublet libre de l'azote comme le veulent les prérequis ou si sa disposition structurale est semblable à celle des amides **19** et **22**. Il a malheureusement été impossible d'obtenir des cristaux afin de pouvoir en faire l'analyse par diffraction des rayons X.

Une analyse RNM ^1H NOE (1D) a alors été effectuée sur la conformation adoptée par l'amine **23** (**Figure 8**) afin de déterminer si le doublet libre de l'azote est *syn* au groupement méthyle sur le pont. Si c'est le cas, le doublet serait alors placé de façon à satisfaire les conditions décrites par Grob et ainsi permettre la fragmentation. Cependant, si le doublet se retrouve de l'autre côté, c'est-à-dire que le groupement benzyle est placé *syn* au groupement méthyle, il n'y aurait pas de fragmentation. Cette dernière hypothèse est vraie sauf si l'effet parapluie de l'atome d'azote permet l'équilibre entre les deux conformères et que la réaction s'effectue selon le principe de Le Châtelier. Le spectre en bleu représente une expérience RNM ^1H typique avec l'assignation des protons aux déplacements chimiques correspondants qui ont été déterminés à l'aide d'une expérience RMN ^1H COSY. Le spectre en rouge représente l'expérience 1D NOE de la molécule en irradiant uniquement les protons benzyliques. Ce faisant, il est possible de savoir avec quels autres protons ils corrélerent dans l'espace.

Premièrement, nous voyons une corrélation avec les protons aromatiques H_K ainsi qu'avec le proton H_G , en jonction du bicycle. Ces corrélations devraient être perceptibles peu importe la conformation du substrat. Deuxièmement, il n'y a pas de signaux pour les protons H_I , H_H et H_F , ce qui peut, hypothétiquement, être expliqué par la distance les séparant des protons benzyliques et par l'hybridation sp^2 des protons de l'alcène pointant vers le bas. Par la suite, deux corrélations intéressantes sont visibles : celle avec le proton H_E , nous indiquant que la conformation de gauche est présente, et celle avec les protons $\text{H}_\text{B}+\text{H}_\text{C}$. Puisque les deux pics (H_E et $\text{H}_\text{B}+\text{H}_\text{C}$) semblent avoir la même valeur d'intégration et que H_E représente qu'un seul proton, les protons benzyliques ne voient probablement que H_B , car H_C est plutôt éloigné. Finalement, le spectre montre un pic au déplacement équivalent à H_A . En conclusion, l'analyse confirme que le précurseur possède la conformation nécessaire afin de permettre la fragmentation de Grob.

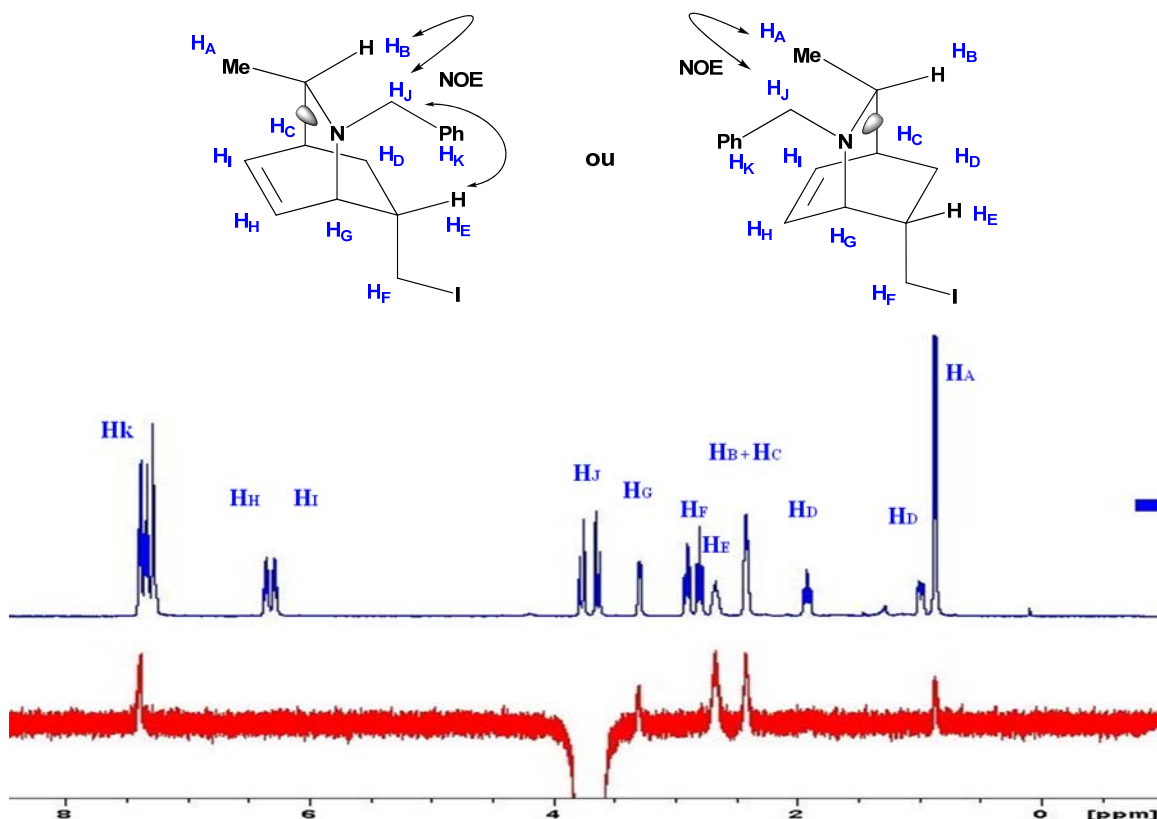


Figure 8 : Analyse conformationnelle par expérience RMN ^1H NOE (1D)

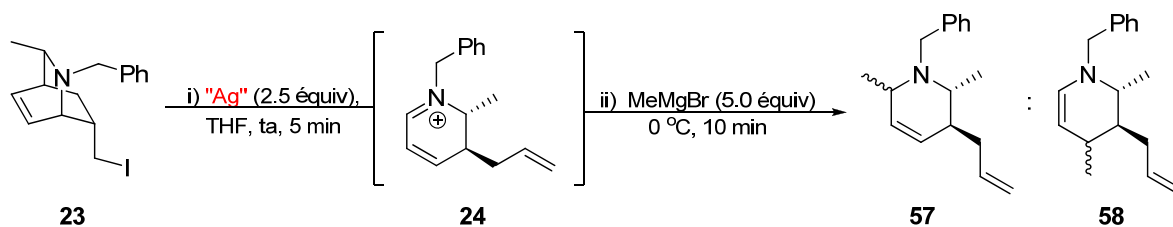
2.2 Optimisation des conditions de réaction

2.2.1 Les sources d'argent

Tel que discuté dans le chapitre 1, les fragmentations de type Wharton et Mander sont caractérisées par une méthodologie de type *Push-Pull*, c'est-à-dire que les électrons de l'alkoxyde ou de l'énolate poussent (*Push*) dans le système pour induire le bris du lien C-C et éjecter le groupement partant qui est trappé (*Pull*) sous forme de sels. Toutefois, dans notre système, il est impossible d'utiliser exactement cette méthodologie puisque qu'il n'y a pas de protons déprotonables pour induire la fragmentation. De plus, la fragmentation en chauffant le précurseur **23** n'a conduit qu'à des produits secondaires. À température

ambiante, ce même précurseur conserve sa stabilité en solution indiquant que le doublet libre de l'azote est inactif. Il a été envisagé de modifier la méthodologie *Push-Pull* par une méthodologie *Pull-Push*. La présence d'un réactif supplémentaire tirant (*Pull*) sur le groupement partant permet d'abaisser l'orbitale frontière BV (*LUMO*) du lien C(α)-I ainsi que celle du lien C(β)-C(γ) et peut provoquer la fragmentation par le déplacement des électrons de l'azote (*Push*) dans le système. Ce réactif s'avère être une source d'argent qui active l'iodure. Une fois le dihydropyridinium **24** formé après la fragmentation, l'addition d'un réactif de Grignard, en l'occurrence le bromure de méthylmagnésium, sert comme source de nucléophile carboné (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Sources d'argent



Entrée	"Ag"	Conv. (%)	r.r. (57:58)	Rdt (%) ^a
1	Ag ₂ SO ₄	25	0	0
2	Ag ₃ PO ₄	51	0	0
3	Ag ₂ CO ₃	34	n.d.	5
4	AgNO ₃	67	n.d.	7
5	AgClO ₄	> 95	> 95:5	76
6	AgTos	> 95	> 95:5	81
7	AgBF ₄	> 95	> 95:5	85
8	AgBF ₄	> 95	> 95:5	75 ^b , 73 ^b

^a Rendements déterminés par RMN ¹H avec 1,3,5-triméthoxybenzene comme étalon interne

^b Rendements isolés

Tout d'abord, les sources d'argent comportant les contre-ions sulfates, phosphonates, carbonates et nitrates ont donné des conversions faibles ou modérées, c'est-à-dire que la consommation du produit de départ a été observée de façon incomplète. De plus, moins de 10% du produit final voulu a été obtenu dans chacun des cas. Les trois autres sources, soit le perchlorate, le tosylate et le tétrafluoroborate d'argent ont donné des conversions complètes (> 95%) et des ratios de régioisomères favorisant presque uniquement le produit **57**. Les rendements déterminés par RMN ^1H avec un étalon interne sont tout de même très appréciables. En utilisant le tétrafluoroborate d'argent, la tétrahydropyridine **57** a été isolée avec des rendements reproductibles de 73 et 75%. Ces résultats encourageants confirment la validité de la méthodologie et laissent croire qu'en optimisant toutes les autres conditions réactionnelles, d'excellents résultats peuvent être obtenus.

2.2.2 Détermination de la régiochimie et de la stéréochimie

En regardant le spectre RMN ^1H de la tétrahydropyridine **57**, il est facile de déterminer la régiochimie du produit d'addition. Une addition en position 4 sur le dihydropyridinium **24** forme l'énamine **58** et les protons de la double liaison possèdent des déplacements chimiques caractéristiques. Celui en α de l'azote se retrouve aux alentours de 7 ppm sous forme de doublet alors que l'autre possède une multiplicité et un déplacement près de 5 ppm qui varient selon les groupements à proximités. Dans le cas du produit **57**, les deux protons de la double liaison interne se retrouvent avec un déplacement chimique similaire entre 5.5 et 6.0 ppm. Puisque le premier cas n'a pas été observé par analyse RMN ^1H du brut de la réaction, il semble que l'attaque nucléophile se fait uniquement sur la position 2 de l'iminium **24**. Si l'on se tourne vers la stéréochimie, l'analyse n'est pas aussi simple. La même stratégie que pour déterminer la conformation du bicyclic a été adoptée, soit une expérience RMN ^1H NOE 1D (**Figure 9**). En dessinant la molécule finale sous sa forme la plus stable (bateau croisé dans notre cas), il est possible d'apercevoir que les deux protons en α de l'amine sont différents selon la conformation. Un des deux, en l'occurrence H_D , reste axial dans les deux conformations alors que H_E peut être axial ou équatorial selon

la face d'attaque du bromure de méthylmagnésium sur le dihydropyridinium **24**. Donc, il devrait exister une corrélation entre ces deux protons si chacun est en position axiale, mais aucune corrélation si H_E est en position équatoriale.

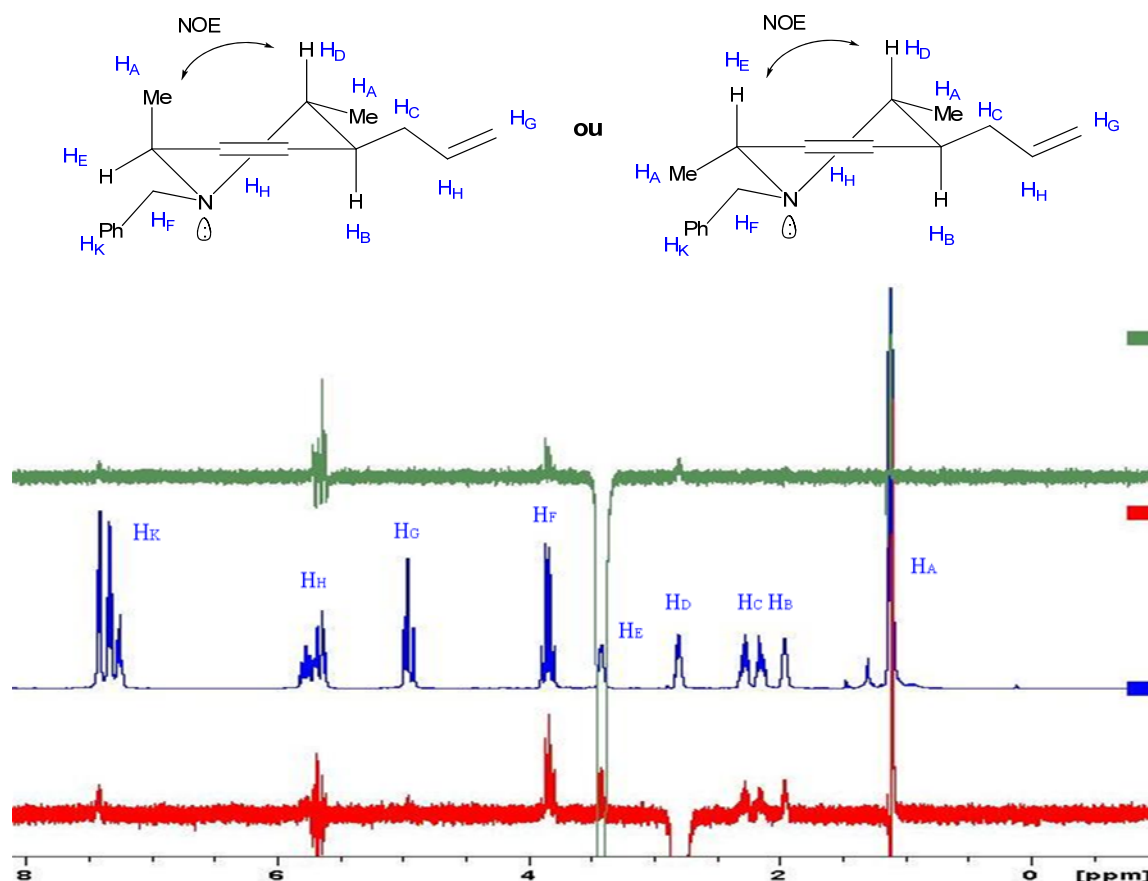


Figure 9 : Détermination de la stéréochimie par expérience RMN ^1H (1D) NOE

Le spectre en vert représente l'irradiation de H_E et nous apercevons un signal avec H_K ainsi qu'avec H_H et H_F . Ces corrélations pourraient probablement être visibles avec les deux conformations. L'information intéressante et recherchée est la présence du pic correspondant à H_D et celui-ci est perceptible. De plus, il y a une corrélation avec H_A , le substituant méthyle positionné sur le même atome de carbone. Il est possible d'avancer que

la conformation de droite est la majoritaire. Afin de s'en assurer, l'autre proton, H_D , a été irradié. Encore une fois, un signal avec H_K , H_H et H_F est visible et tel qu'anticipé, un autre signal équivalent au déplacement chimique correspondant à H_E est discernable. Comme prévu, il y a aussi une corrélation avec les protons H_B , H_C et H_A . Il est intéressant de noter que les protons des deux substituants méthyles (nommé H_A) sur la molécule **59** ne semblent pas avoir le même déplacement chimique. Il est alors possible d'associer H_D et H_E avec leur groupement méthyle respectif. Avec toutes ces informations en main, nous pouvons affirmer avec certitude que les deux centres en α de l'amine sont *syn* et que la stéréochimie du produit final **59** est telle qu'indiquée (**Figure 10**). Une hypothèse pour expliquer la stéréochimie obtenue est proposée dans la section 2.4.

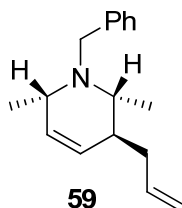


Figure 10 : Stéréochimie relative de la tétrahydropyridine

2.2.3 Études de la nature du groupement partant et du solvant

Après s'être aperçu que le concept de la fragmentation de Grob pouvait fonctionner, nous avons testé différents groupes partants (**Figure 11**).

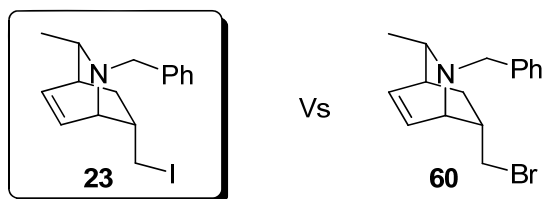


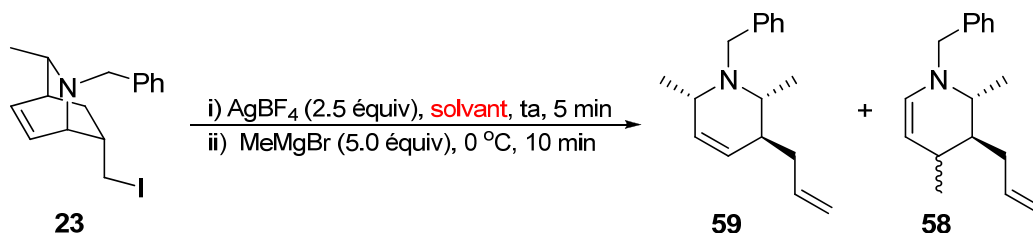
Figure 11 : Choix du groupement partant

L'iodure a d'abord été remplacé par un bromure puisqu'il possède aussi une bonne affinité avec l'argent. Toutefois, il a rapidement été constaté que notre système initial avec l'iodure était nettement meilleur. Pour commencer, le composé bromé **60** ne se solidifiait pas comme son homologue iodé **23**. Il ne se manipulait pas aussi facilement et cette huile orangée devenait de plus en plus foncée avec le temps, signe de décomposition du produit, même lorsque conservé au réfrigérateur. De plus, l'initiation de la fragmentation de Grob était nettement plus lente. Cela était perceptible par la vitesse de formation de sels dans le ballon réactionnel. Le composé chloré n'a pas été synthétisé ni testé et l'iodure **23** a été utilisé pour le reste de l'optimisation de la méthodologie.

Après avoir déterminé le sel d'argent approprié et le groupement de départ, une étude sur le solvant de la réaction a été entreprise (**Tableau 2**). Dans un premier temps, un solvant non polaire comme l'hexanes a donné très peu de conversion et aucune formation du produit final. Cela peut être expliqué par l'utilisation de réactifs ioniques ainsi que la formation de nombreux sels que l'hexanes ne peut solvater adéquatement. L'éther diéthylique ainsi que le dioxane sont des solvants un peu plus polaires et ont permis une meilleure conversion. Toutefois, les rendements observés sont de loin inférieurs à ce que l'on avait observé auparavant (**Tableau 1**). En ce qui a trait aux solvants aromatiques, ils ne sont guère mieux même si le toluène donne une conversion et une régiosélectivité intéressantes. Le dichlorométhane est le solvant qui donne les résultats s'approchant le plus de ceux obtenus lorsque la réaction se fait dans le THF. Toutefois, la conversion n'est pas totale et le

rendement demeure assez bas. Le THF reste donc le solvant de choix pour effectuer les études sur la fragmentation de Grob.

Tableau 2 : Études du solvant sur la fragmentation de Grob

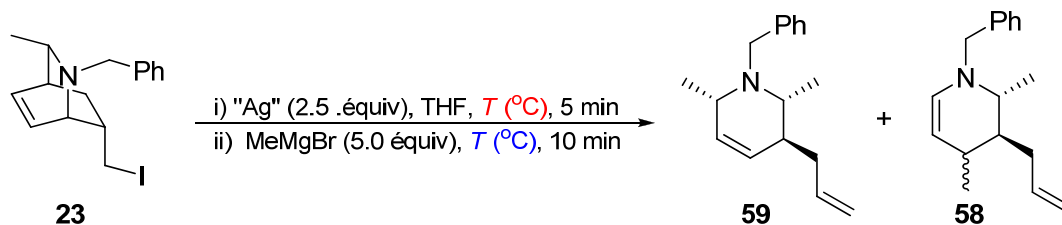


Entrée	Solvant	Conv. (%)	r.r. (59:58)	Rdt (%) ^a
1	Hexane	40	---	0
2	Et ₂ O	81	---	< 20
3	Dioxane	65	> 95:5	39
4	Benzene	78	> 95:5	37
5	Toluene	> 95	> 95:5	31
6	DCM	85	> 95:5	70
7	THF	> 95	> 95:5	85

^a Rendements déterminés par RMN ¹H avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

2.2.4 Température de fragmentation et d'addition nucléophile

Jusqu'à maintenant, la fragmentation de Grob a été effectuée à température ambiante avant de refroidir la solution à 0 °C pour additionner le bromure de méthylmagnésium. En modifiant ces températures, principalement en les refroidissant, nous voulions réduire la vitesse des réactions secondaires et non désirées, de façon à favoriser la fragmentation et à augmenter les rendements (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Effet de la température

"Ag"	Entrée	Grob T (°C)	MeMgBr T (°C)	Conv.(%)	r.r. (59:58)	Rdt ^a (%)
AgBF ₄	1	ta	0	> 95	> 95:5	85
	2	0	0	94	> 95:5	89
	3	ta	-20	> 95	> 95:5	> 95
AgClO ₄	4	ta	0	> 95	> 95:5	76
	5	0	0	> 95	> 95:5	> 95
	6	ta	-20	> 95	> 95:5	> 95

^a Rendements déterminés par RMN ¹H avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

La première expérience (entrée 2) a permis d'augmenter légèrement le rendement observé par RMN ¹H, mais en diminuant quelque peu la conversion. La température de la fragmentation de Grob a été remontée à 25 °C, mais la température d'addition du Grignard a été diminuée à -20 °C (entrée 3). À cette température, la réaction a été agitée 20 minutes afin de s'assurer que l'addition soit complète. La stratégie a porté fruit puisqu'un rendement supérieur à 95% a été observé.

Nous avons également testé d'autres sels d'argent puisque l'AgBF₄ est très dispendieux. Le coût molaire du tétrafluoroborate d'argent se situe au environ de 2100\$/mol. En regardant les autres sources d'argent potentielles (voir **Tableau 1**), le tosylate d'argent est encore plus dispendieux (~2400\$/mol), mais le perchlorate d'argent coûte quatre fois moins cher (660\$/mol). De plus, ce dernier est beaucoup plus facile à manipuler. En effet, l'AgBF₄ est

très hygroscopique et colle rapidement sur les papier-tares, rendant l'étude sur la stœchiométrie difficile à effectuer. Donc, les mêmes expériences sur la température de fragmentation ainsi que celle pour l'addition du nucléophile ont été effectuées avec le AgClO_4 afin de faire les comparaisons (entrée 4, 5 et 6). En abaissant la température de la fragmentation de Grob ou celle de l'addition du Grignard, des résultats identiques à ceux de l' AgBF_4 sont accessibles. La complétion de l'optimisation continue alors avec l' AgClO_4 combiné au tandem de température ambiante pour la fragmentation de Grob et de l'addition du réactif de Grignard à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (entrée 6). Les manipulations sont alors faciles et augmentent les chances de conserver la diastéréosélectivité lorsque des nucléophiles plus encombrés seront utilisés.

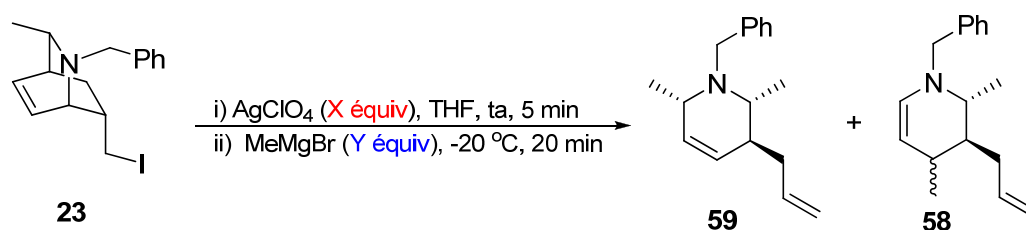
2.2.5 Étude de la stœchiométrie

En chimie organique, il est préférable d'utiliser des réactifs en quantité catalytique ou tout au moins sous-stœchiométrique. Ces réactions possèdent, la plupart du temps, un cycle catalytique permettant d'expliquer la formation du produit voulu même si un des réactifs est en très petite quantité. Bien qu'il soit impossible présentement pour nous de réaliser une réaction catalytique, nous pouvons toutefois envisager de diminuer substantiellement le nombre d'équivalent des réactifs puisque ceux-ci sont utilisés en excès. Le perchlorate d'argent est une matière comburante et dangereusement réactive selon la classification faite par le SIMDUT. Diminuer le nombre d'équivalents minimiserait les risques ainsi que les coûts reliés à son utilisation. Par le fait même, la diminution du nombre d'équivalents de Grignard utilisé fait aussi partie des plans d'optimisation (**Tableau 4**).

Les premières entrées illustrent ce qui arrive lorsque l'on diminue le nombre d'équivalents des sels d'argent de 2.5 équivalents à 1.0 équivalent. L'entrée 1 étant la référence, nous n'avons pas observé de baisse perceptible au niveau de la conversion, de la régiosélectivité

ou du rendement en ne mettant que 1.50 équivalent de perchlorate d'argent (entrée 2). Toutefois, en abaissant encore plus, c'est-à-dire à 1.1 équivalent, le rendement diminue. La précipitation d'iodure d'argent (AgI) semblait beaucoup plus lente qu'avec le tétrafluoroborate d'argent et était peut-être la raison pour laquelle les résultats préliminaires donnaient environ 10% de rendement de différence entre les deux sources (**Tableau 1**). La réaction a donc été agitée pendant 15 minutes (comparativement à 5 minutes auparavant), ce qui a conduit à une augmentation des rendements, appuyant ainsi l'hypothèse émise précédemment (entrée 4).

Tableau 4 : Étude sur la stœchiométrie des réactifs et sur le temps de réaction



Entrée	AgClO ₄ (X equiv)	Grignard (Y equiv)	Conv (%)	r.r. (59:58)	Rdt (%) ^a
1	2.5	5.0	> 95	> 95:5	> 95
2	1.5	5.0	> 95	> 95:5	> 95
3	1.0	5.0	> 95	> 95:5	91
4	1.1	5.0	> 95	> 95:5	> 95 ^b
5	1.1	1.5	> 95	> 95:5	92 ^b
6	1.1	1.2	> 95	> 95:5	85 ^b
7	1.1	1.2	> 95	> 95:5	94 ^c
8	1.1	1.5	> 95	> 95:5	> 95 ^c

^a Rendements déterminés par RMN ¹H avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

^b Grob = 15 minutes d'agitation

^c Grob = 15 minutes d'agitation + échelle de rx = 2.5x plus grande

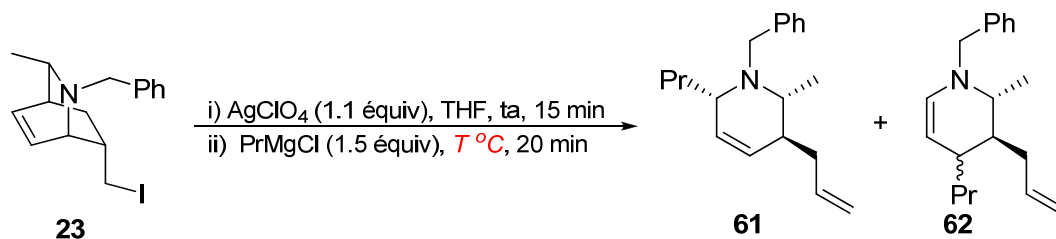
Le large excès de 5.0 équivalents de réactif de Grignard a été remplacé par un excès plus raisonnable (entrée 5 et 6), mais le rendement en était affecté et ce, de façon significative dans le cas où seulement 1.20 équivalent était utilisé.

L'échelle utilisée (20 mg de produit de départ) faisait en sorte qu'une perte de seulement 1 mg lors des manipulations avait une répercussion importante d'environ 7% sur le rendement final. En augmentant l'échelle à 50 mg d'iodure **23** pour réduire cet impact, 94% de rendement ont été obtenu avec 1.20 équivalent et supérieur à 95% en utilisant 1.50 équivalent. Cette quantité a été conservée pour espérer atteindre d'excellents rendements isolés avec d'autres substrats et réactifs de Grignard. En résumé, de bons résultats ont été obtenus même en diminuant considérablement les quantités de métaux utilisés dans le processus. Pour y arriver, il n'a fallu qu'allonger le temps de réaction de la fragmentation de 10 minutes.

2.2.6 Optimisation finale

Tous les paramètres étant optimisés, l'étendue de la méthodologie pouvait alors être explorée. Toutefois, avec des réactifs de Grignard un peu plus encombrés, la présence de plus en plus significative du produit d'addition 1,4- donnant l'énamine était visible par analyse RMN ^1H du brut réactionnel. Une courte optimisation de la température d'addition du réactif de Grignard en utilisant le chlorure de propylmagnésium en remplacement du bromure de méthylmagnésium a été effectuée.

Les trois températures préalablement étudiées avec le bromure de méthylmagnésium ont été revisitées. Bien que les résultats soient presque les mêmes, une régiosélectivité supérieure à 95:5 et un rendement de 93% ont été obtenus lorsque la réaction fut conduite $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ces conditions ont été conservées pour explorer l'étendue de la méthodologie de la réaction.

Tableau 5 : Optimisation finale de la température d'addition du Grignard

Grignard	Grob ($T^\circ\text{C}$)	RMgBr $T^\circ\text{C}$	Conv. (%)	r.r. (61:62)	Rdt ^a (%)
MeMgBr	ta	-20	> 95	> 95:5	> 95
PrMgCl	ta	0	> 95	94:6	> 95
	ta	-20	> 95	93:7	> 95
	ta	-78	> 95	> 95:5	93

^a Rendements déterminés par RMN ^1H avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne

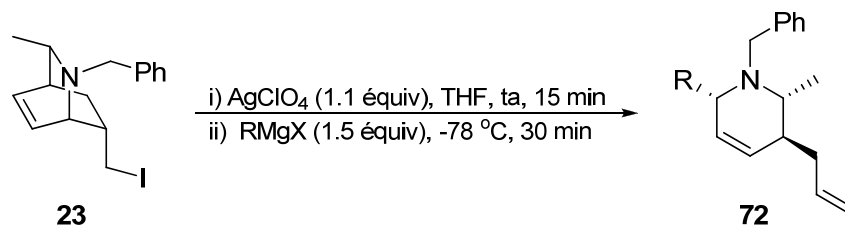
2.3 Étendue de la méthodologie

Une fois les conditions réactionnelles optimales choisies, l'étude de l'étendue de la méthodologie a été entreprise. Plusieurs réactifs de Grignard différents ont été choisis de façon à favoriser ceux qui étaient disponibles commercialement sans toutefois négliger de faire varier leur encombrement stérique ainsi que l'hybridation sp^3 , sp^2 et sp du carbone nucléophile (**Tableau 6**).

Dans un premier temps, les réactions ont toutes été effectuées sur 100 mg (0.283 mmol) de l'iodure **23** de départ, quantité suffisante pour avoir des rendements reproductibles. Les produits résultant de l'addition du bromure de méthylmagnésium (**59**) ainsi que du chlorure de propylmagnésium (**61**) ont été obtenus dans de très bons rendements (88%), alors que celui provenant de l'addition du bromure d'allylmagnésium (**64**) a été isolé avec un peu moins de 80% de rendements. Il est à noter que le produit **59** a aussi été synthétisé sur une

échelle de 500 mg afin de s'assurer de la reproductibilité des sélectivités et du rendement sur une plus grosse échelle. Le rendement isolé de 86% indique qu'aucun changement significatif ne se produit sur une échelle cinq fois supérieure. L'utilisation de réactifs de Grignard plus encombrés conduit à des rendements plus faibles comme dans le cas de la formation du produit **63**. Le produit d'addition 1,4- donnant l'énamine était présent par analyse RMN ^1H du brut de la réaction, mais il n'a pu être isolé dû à sa décomposition sur gel de silice. Cette situation a aussi été observée lors de l'addition du bromure de cyclohexylmagnésium. Les énamines non substituées en position 2 ou 3 sont très peu stable dû à la formation de l'iminium correspondant, rendant leur isolation plutôt difficile. Dans le cas des réactifs de Grignard hybridés sp^2 , les produits **65** et **66** ont été isolés avec des rendements relativement similaires de 75 et 78% respectivement. L'addition du bromure de phénylmagnésium a permis d'obtenir le produit **67** avec 82% de rendement. Dans le cas de l'addition du substituant furyle, il était nécessaire de synthétiser le réactif puisqu'il n'est pas commercialement disponible.

Tableau 6 : Étendue de la méthodologie



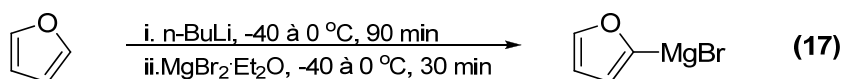
Entrée	RMgX	Rendement isolé (%)	Produit
1	MeMgBr	88	59
2		86 ^a	
3	<i>n</i> -PrMgCl	88	61
4	<i>i</i> -PrMgCl	55	63
5	AllylMgBr	77	64
6	VinylMgBr	75	65
7	IsoprenylMgBr	78	66
8	PhMgBr	82	67
9	2-FurylMgBr ^c	88	68
10	1-pentynylMgBr	69	69
11	TMS-C \equiv CMgBr ^b	74	70
12	LiAlH ₄	74	71

^a Réaction effectuée sur une échelle de 500 mg de produit **23**.

^b Préparé à partir de l'alcyne terminal et de EtMgBr.

^c Préparé à partir du furane, *n*-BuLi et MgBr₂·Et₂O.

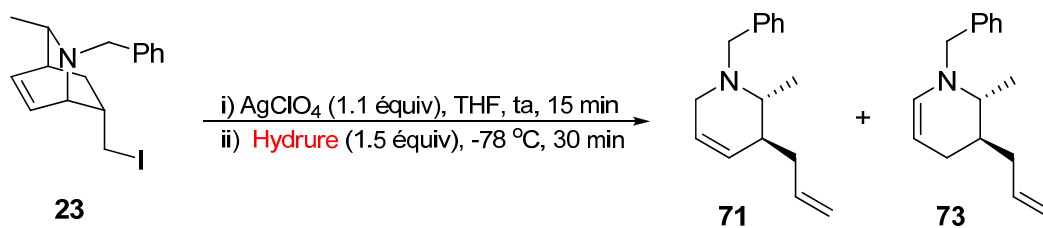
Notre premier essai a été d'effectuer l'ortholithiation du furane et de l'additionner sur le dihydropyridinium **24**. Toutefois, les résultats ne donnaient pas de bons rendements et n'étaient pas reproductibles. Le réactif de Grignard a alors été synthétisé à partir du furane, du *n*-butyllithium (*n*-BuLi) et de l'étherate de bromure de magnésium (MgBr₂·Et₂O) (éq 17).



À ce moment, le produit final **68** a pu être récupéré avec un très bon rendement de 88%. La même situation s'applique aux réactifs hybridés sp, c'est-à-dire qu'il fallait préparer les réactifs de Grignard afin d'obtenir de bons résultats reproductibles. Ces réactifs ont été synthétisés par déprotonation de l'alcyne correspondant avec le bromure d'éthylmagnésium. Dans tous les cas, les réactions d'addition des réactifs de Grignard ont donné d'excellents ratios de régioisomères et d'excellentes diastéréosélectivités.

Sachant que les organomagnésiens sont une famille de nucléophiles capables d'additionner sur le dihydropyridinium **24** formée après la fragmentation de Grob, il était intéressant d'explorer d'autres nucléophiles qui pouvaient potentiellement donner d'aussi bons résultats. Puisque les réactifs de Grignard sont des nucléophiles de types durs, l'utilisation d'hydrures semblent logique (**Tableau 7**). Une courte étude sur différents types d'hydrures a été effectuée afin de savoir si les hydrures plus durs allaient mieux additionner en position 2 du dihydropyridinium **24** comparativement à ceux plus mous. De plus, nous voulions comparer la régiosélectivité selon l'encombrement stérique de l'hydrure utilisé.

Tableau 7 : Addition d'hydrures



Entrée	Hydruure	Conv. (%)	r.r. (71:73)	Rdt (%) ^a
1	NaBH ₄	> 95	n.d.	58
2	NaBH ₃ CN	> 95	66:34	> 95
3	L-Selectride	> 95	> 95:5	> 95
4				> 95
5	LiAlH ₄	> 95	> 95:5	74 ^b

^a Rendements déterminés par RMN ¹H avec 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne

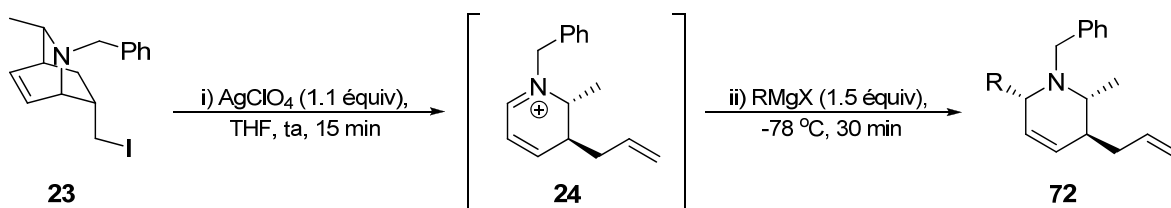
^b Rendement isolé de **71**

Le tétraborohydrure de sodium (entrée 1) est un agent réducteur plutôt mou et il est généralement activé par la substitution d'un ou plusieurs liens B-H par de liens B-O suite à la présence d'eau, de méthanol ou éthanol. Dans notre cas, le réactif a directement été mis à une solution de l'iminium **24** dans le THF, sans source d'activation. Le rendement global en a été affecté et la régiosélectivité n'a pu être déterminée dû à la complexité du spectre RMN ^1H . Le lien B-H peut être encore plus désactivé en attachant des groupements électroattracteurs sur le bore. Ces réducteurs, comme le cyanoborohydrure de sodium (entrée 2), servent généralement à réduire des ions iminiums. Lorsqu'utilisé pour réduire notre dihydropyridinium **24**, une conversion complète a été observée, mais une régiosélectivité de 2:1 en faveur de la formation du produit **71** (vs le produit **73**) a été observée. D'autre part, en augmentant la réactivité de l'hydrure, comme dans le cas du L-Selectride ou de l'hydrure d'aluminium et de lithium, un rendement supérieur à 95% et une régiosélectivité supérieure à 95:5 pour le produit **71** ont été obtenus. L'hypothèse sur la dureté de l'hydrure était bonne, mais l'encombrement stérique n'a pas semblé altérer les résultats. Afin de minimiser les coûts, la réaction a été effectuée avec l'hydrure d'aluminium et de lithium et 74% d'un seul stéréo- et régioisomère a été isolé.

2.4 Modèles explicatifs de la diastéréosélectivité observée

De manière générale, le processus global de la méthodologie peut être décrit selon le schéma ci-dessous (**Schéma 23**).

Schéma 23 : Formation de tétrahdropipéridines 2,3,6-trisubstituées

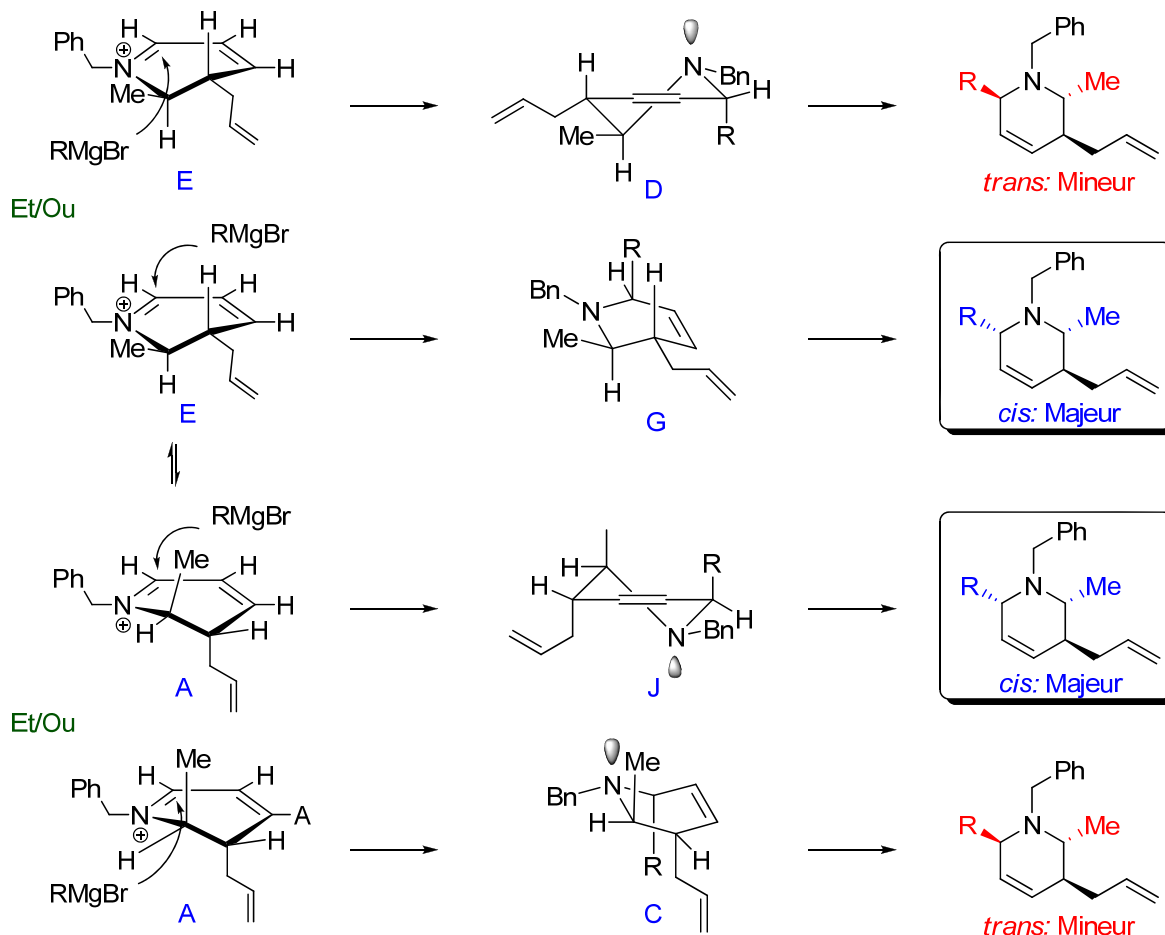


Dans cette section, deux hypothèses sont présentées afin d'expliquer la diastéréosélectivité élevée observée lors de l'addition du nucléophile après la fragmentation de Grob. Chacune d'entre elle se base sur la configuration non plane, en 3D, de l'intermédiaire dihydropyridinium **24**, mais utilisent des états de transitions différents lors de l'attaque nucléophile.

2.4.1 Intermédiaires non plane

L'intermédiaire iminium de départ **24** peut adopter deux conformations non planes distinctes qui sont causées par les atomes de carbone hybridés sp^3 . En effet, les centres stéréogènes ne sont pas rigidifiés dans le cycle comme le sont les autres carbones par les doubles liaisons. Or, cela procure plusieurs choix au nucléophile pour faire son attaque axial. Une des possibilités d'attaque permet l'obtention d'un intermédiaire à conformation bateau, mais un intermédiaire à conformation demi-chaise est aussi possible (**Schéma 24**).

Schéma 24 : Attaque nucléophile axiale sur la configuration non plane de l'iminium



Afin d'analyser le plus adéquatement possible l'addition nucléophile après la fragmentation de Grob, il est important de déterminer si cette réaction est sous contrôle cinétique ou thermodynamique. La réaction est irréversible puisqu'il est impossible de reformer le réactif de Grignard après son addition sur l'iminium prouvant alors que la réaction globale est sous contrôle cinétique. Il est aussi possible de faire référence au postulat de Hammond qui stipule que la molécule à l'état de transition, si celui-ci est tôt, ressemblera au produit de départ alors que s'il est tard, ressemblera au produit final. Puisque la réaction met en jeu deux réactifs très hauts en énergie, soit le dihydropyridinium

24 et un réactif de Grignard, il est logique de proposer un état de transition tôt, le produit final étant beaucoup plus stable.

2.4.2 État de transition bateau

Les iminiums de départ **A** et **E** ainsi que les intermédiaires de réaction ont été placés dans deux diagrammes d'énergie distincts selon la conformation de l'état de transition pendant l'attaque nucléophile du réactif de Grignard. Tout d'abord, si l'on regarde le diagramme avec les états de transition menant à des intermédiaires bateaux (**Diagramme 1**), les deux intermédiaires cationiques **A** et **E** sont représentés en équilibre, mais d'énergies différentes. Ceci peut être expliqué par le fait que la conformation **E** contient une importante interaction stérique $A^{1,2}$ maximisée entre le groupement benzyle et le groupement méthyle en α . De plus, il existe une interaction gauche entre le groupement méthyle et le groupement allyle en position 3 (voir **Diagramme 1**). Dans la conformation **A**, les deux groupements présents sur la molécule sont axiaux, mais n'entrent en interaction avec aucun autre substituant pour causer de l'encombrement stérique et de la répulsion.

Afin d'expliquer la diastéréosélectivité observée du produit final, nous pouvons utiliser le principe de Curtin-Hammett qui mentionne que le ratio des produits obtenus est indépendant de la constante d'équilibre entre les intermédiaires de départ, mais dépend seulement de l'énergie libre entre les deux états de transition menant aux deux produits finaux différents, en l'occurrence **H** et **D**.⁴² Le ratio obtenu étant > 20:1, il est obligatoire que l'énergie associée à l'état de transition **F** soit plus petite que celle associée à l'état de transition **B** d'au moins 1.75 kJ/mol.⁴³ Cette différence peut être expliquée en utilisant un élément thermodynamique à l'intérieur de cette réaction cinétique. Dans la section 2.3, il a été mentionné que les organomagnésiens plus encombrés donnaient une baisse de

⁴² Brükner, R. *Mécanismes réactionnels en chimie organique*; DeBoeck Université: Paris, 1999.

⁴³ Calcul basé sur l'équation de l'énergie de Gibbs standard ($\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$). Atkins, P. W. *Chimie Physique*; DeBoeck Université : Paris, 2000.

régiosélectivité, mais la même diastéréosélectivité (dans le cas du produit **50**). La formation d'un état de transition bateau **F** plus stable favorise la voie vers **H** puisque deux substituants demeurent pseudo-équatoriaux alors que dans la voie vers **D**, les trois substituants de l'état de transition **B** sont axiaux et une interaction nucléophile-allyle se forme en même temps. Le produit final obtenu est alors dicté par les interactions créées à l'approche du nucléophile lors de la formation des intermédiaires bateaux.

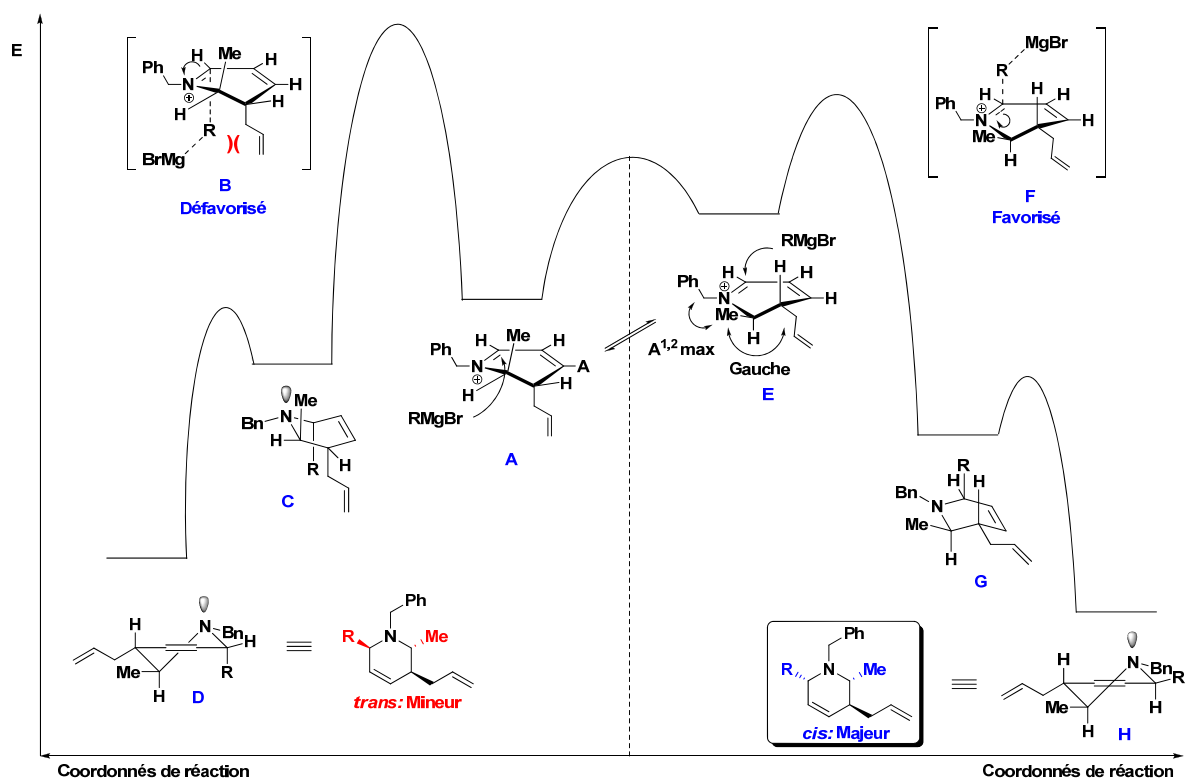


Diagramme 1 : État de transition bateau depuis l'intermédiaire non plane

2.4.3 État de transition demi-chaise

Lors d'une analyse conformationnelle, il est important de considérer toutes les options afin de s'assurer qu'aucun aspect d'importance n'a été oublié. Une seconde possibilité avec les intermédiaires cationiques non plans a été analysée. En effet, il est possible pour le nucléophile d'attaquer de façon à provoquer un état de transition amenant la molécule directement à une conformation demi-chaise (**Diagramme 2**).

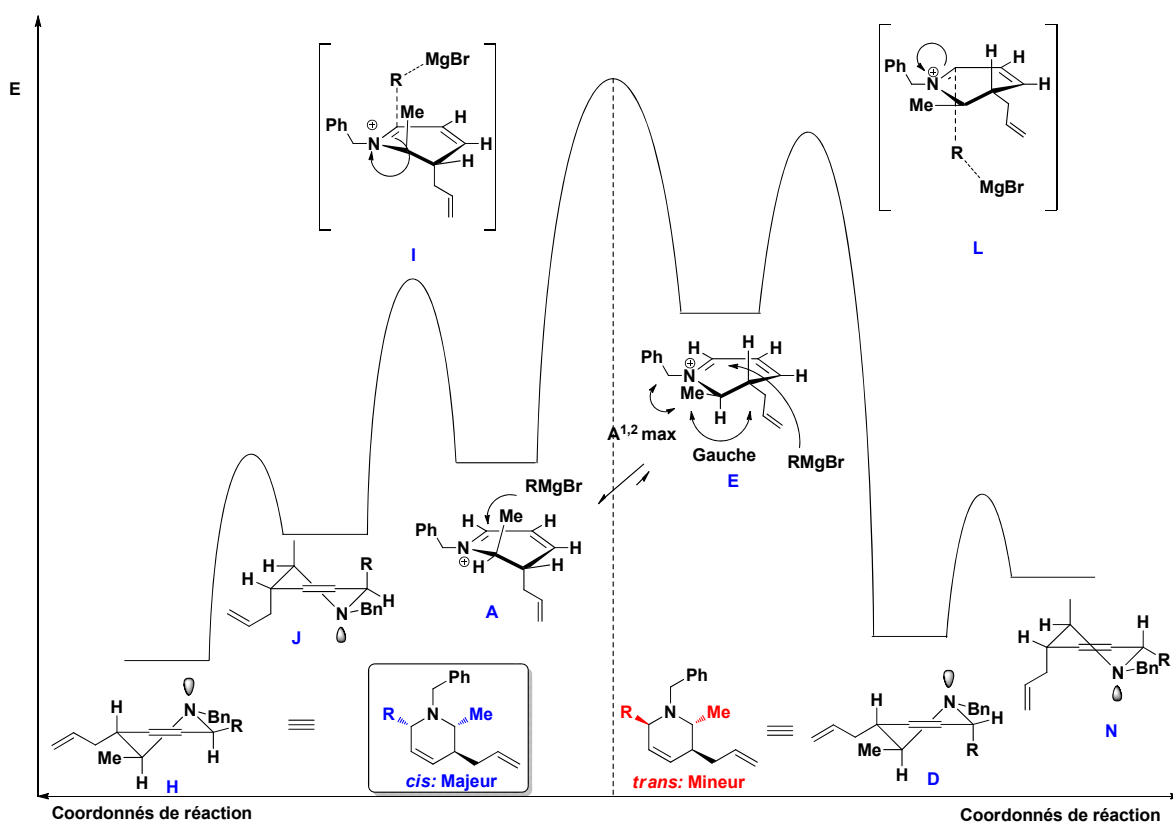


Diagramme 2 : État de transition demi-chaise depuis l'intermédiaire non plane

Comme dans la situation précédente, l'intermédiaire **A** est plus stable que l'intermédiaire **E**. Toutefois, c'est l'intermédiaire iminium **A** plus bas en énergie qui mène au produit final

voulu. Il est probable que l'attaque nucléophile par le réactif de Grignard se fasse tellement rapidement qu'il y a très peu ou aucun effet stérique ressenti lors de l'approche du nucléophile par l'angle de Burgi-Dunitz. L'énergie liée à la formation d'une interaction 1,3-diaxiale dans le cas de l'état de transition **I** serait alors négligeable comparativement à la différence d'énergie entre les deux conformères de départ **A** et **E**. Cette situation n'est pas dans un cas de Curtin-Hammett et le produit de départ plus stable mène au produit final de façon majoritaire.

Il est très difficile de déterminer laquelle des explications est la meilleure. Des calculs computationnels seraient la solution afin d'identifier clairement le choix à faire. Toutefois, selon ce qui a été mentionné précédemment, une configuration non plane combinée à l'état de transition demi-chaise (section 2.4.3) peut aussi permettre d'expliquer la formation des produits d'addition en position 4 de l'électrophile **24** avec des réactifs de Grignard plus encombrés. Il y aurait une énergie liée à l'approche des organomagnésiens dans l'état de transition **I** et puisque la formation de l'autre diastéréoisomère n'est pas possible, le nucléophile pourrait choisir d'attaquer à l'endroit le moins encombré, soit la position 4 (Figure 12).

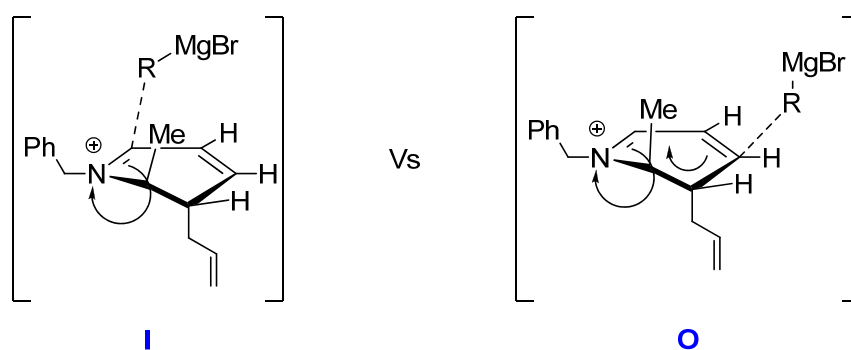


Figure 12 : Régiochimie de l'attaque nucléophile

2.5 Conclusion

L'optimisation des conditions de réaction (groupement partant, source d'argent, solvant, température, stœchiométrie des réactifs et temps de réaction) a permis d'effectuer avec succès une fragmentation de Grob utilisant un iodure γ -aminé et un nouveau système *Pull-Push*. Formant un intermédiaire dihydropyridinium **24** assez stable en solution pour y ajouter un nucléophile *in situ*, l'addition d'un hydrure et de différents réactifs de Grignard a fourni après parachèvement, traitement et purification des produits de dérivés pipéridines 2,3,6-trisubstitués avec de bons rendements isolés et d'excellentes régio- et diastéréosélectivités. Des explications basées sur les observations (RMN ^1H), des expériences ciblées (analyses conformationnelles + RMN ^1H NOE 1D) et la théorie (diagramme d'énergie) ont fourni des explications concernant la régiosélectivité et la diastéréosélectivité de cette réaction.

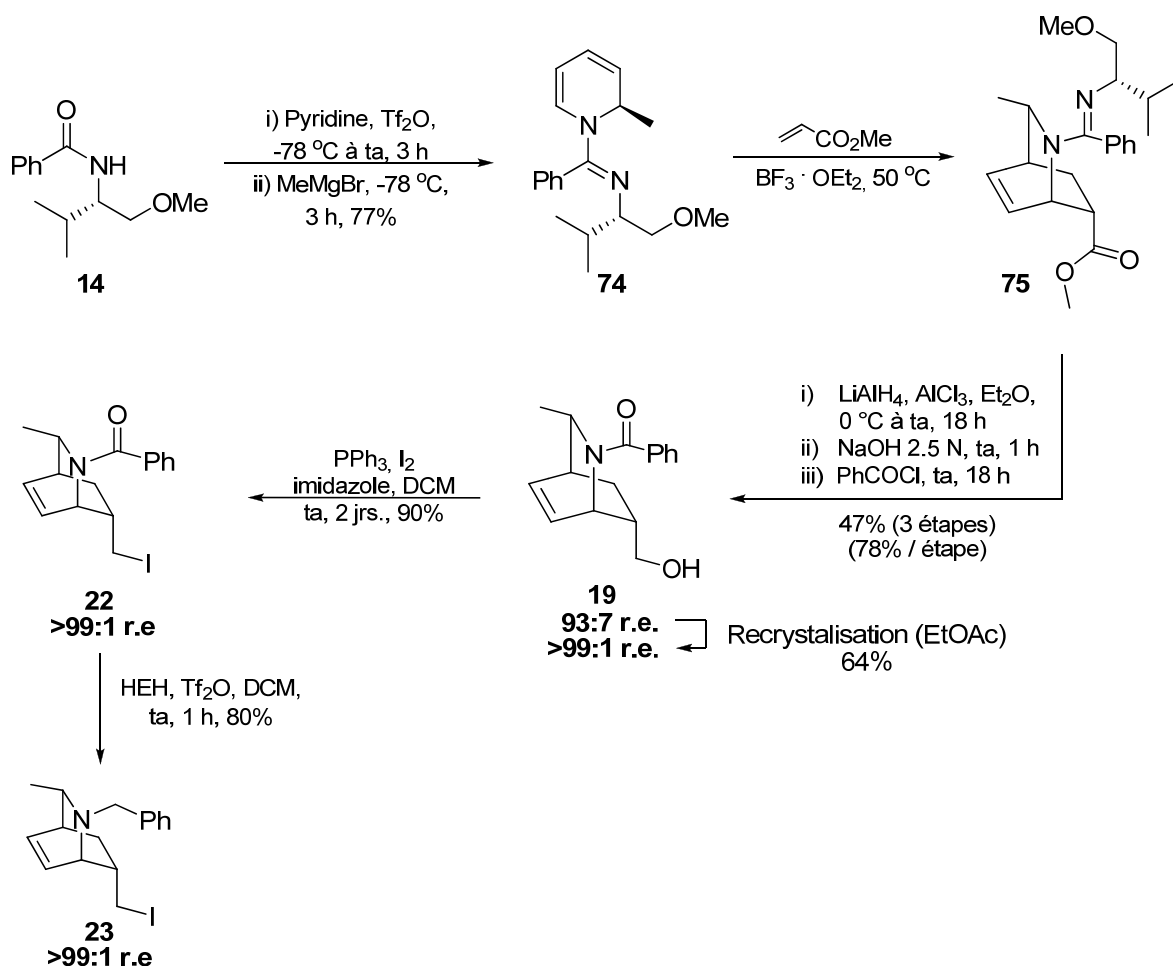
Chapitre 3 Exploitation de la méthodologie

3.1 Conservation de la stéréochimie absolue

En utilisant le précurseur **23** sous forme racémique lors de l'étude de l'étendue de la méthodologie (voir chapitre 2), nous avons obtenu les tétrahydropyridines racémiques correspondantes, c'est-à-dire les deux énantiomères. Puisque nous voulions effectuer la synthèse d'un produit naturel en utilisant notre méthodologie, nous voulions nous assurer de la conservation de la stéréochimie créée lors du tandem fragmentation de Grob/addition nucléophile. Pour ce faire, la synthèse de l'iodure **23** énantiomériquement pur a été effectuée en utilisant l'auxiliaire chiral **14** du groupe Charette comme produit de départ (**Schéma 3**).⁷ Cette synthèse se fait de façon encore plus rapide que celle du précurseur racémique puisque la réduction de l'ester et le clivage de l'auxiliaire se font dans la même étape (**Schéma 25**).

Tout comme dans le cas de la synthèse du précurseur de Grob avec l'auxiliaire achiral **52**, la synthèse débute par la formation du pyridinium suivi par l'attaque nucléophile régio- et diastéréosélective du bromure de méthylmagnésium.⁷ La réaction de Diels-Alder donne le bicyclic chiral **75** avant de réduire, en utilisant alane, le groupement fonctionnel amidine de l'auxiliaire ainsi que la fonctionnalité ester. Ceci a donc libéré directement l'amide **19** et/ou l'amine libre. C'est pourquoi le chlorure de benzoyle est ajouté en présence d'une base après la réduction afin de fournir **19** uniquement. Une recristallisation dans l'acétate d'éthyle permet d'obtenir l'amide **19** énantiomériquement pur dans un rendement respectable. L'halogénéation permet d'obtenir l'iodure **22** dont le groupement fonctionnel amide est réduit en utilisant le réactif HEH pour conduire au produit désiré **23** énantiomériquement pur.

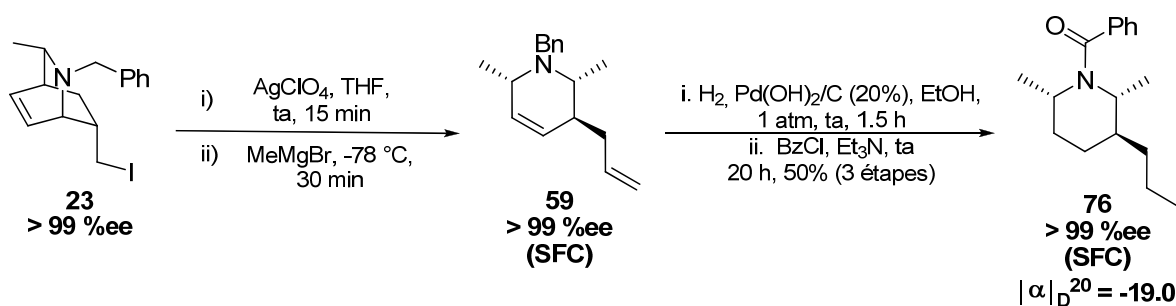
**Schéma 25 : Synthèse de l'amino-iodure sous forme
énantiopur**



Puisque la séparation de la tétrahydropyridine diméthylée racémique **59** par CLHP ou CFS (SFC) en utilisant une phase stationnaire chirale était impossible, une dérivatisation a dû être effectuée (**Schéma 26**). Après avoir déterminé les conditions de séparation adéquates à l'aide du produit racémique en utilisant une colonne chirale sur CFS, la même séquence réactionnelle et les mêmes conditions de séparation ont été appliquées en utilisant le précurseur **23** énantiopur. Après le tandem fragmentation de Grob/addition nucléophile donnant l'amine **59** correspondante, l'hydrogénation des deux doubles liaisons et

l'hydrogénolyse du groupement protecteur benzyle ont été réalisées avec du $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ formant l'amine libre. Cette dernière a pu être soumise à la réaction de benzoylation, ce qui a permis la séparation du produit **76**. Tel qu'anticipé, aucune érosion du ratio énantiomère n'a été détectée.

Schéma 26 : Produit de dérivation pour analyse SFC

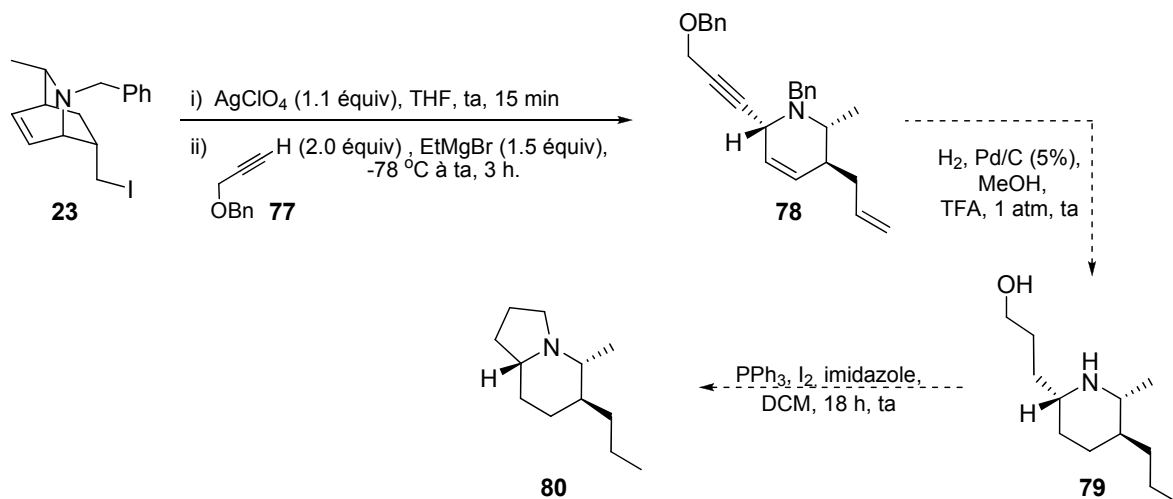


3.2 Synthèse d'indolizidines polysubstituées

Contrairement à ce que nous voulions faire initialement, la synthèse d'un produit naturel n'a pu être effectuée dû à un manque de temps, mais la synthèse de l'indolizidine polysubstituée **80** via un processus en trois étapes a été effectuée.

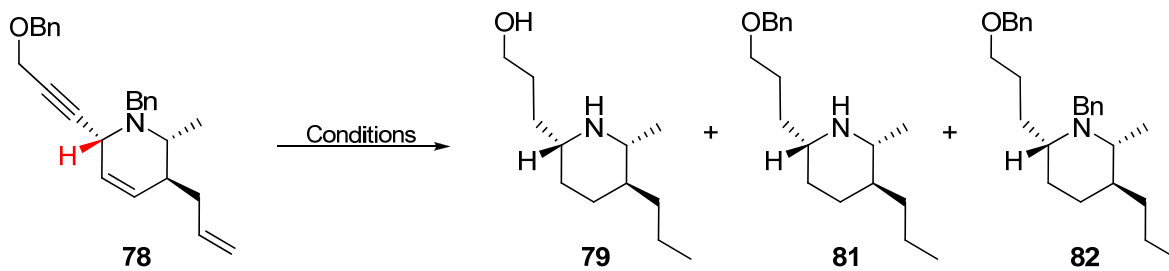
Sachant que les conditions réactionnelles de la méthodologie sont assez douces pour éviter l'érosion des centres stéréogènes, une première stratégie de synthèse est alors envisagée. Celle-ci consisterait à former le réactif de Grignard de l'alcool propargylique protégé **77**. Suite à la fragmentation, l'addition de ce réactif de Grignard sur le dihydropyridinium formerait le produit **78**, lequel pourrait subir une hydrogénation/hydrogénolyse de la triple liaison, des deux doubles liaisons et des deux groupements benzyles pour former l'amine **79**. Cette dernière serait adéquate pour réaliser la cyclisation finale et donner l'indolizidine **80** voulue (Schéma 27).

Schéma 27 : Synthèse diastéréosélective d'une indolizidine polysubstituée



Tel que présenté dans l'étendue de la méthodologie, les réactifs de Grignard dérivés d'alcynes réagissent très bien avec l'intermédiaire chargé **24**. L'excès du produit de départ **77** forme du propanol après hydrogénation/hydrogénolyse et peut être éliminé sur la pompe. Avec le produit **78** en main, plusieurs conditions d'hydrogénation ont été testées. Peu importe le catalyseur, le solvant, la pression ou les additifs, un mélange du produit **79** voulu ainsi que des dérivés mono- et dibenzylés **81** et **82** respectivement ont pu être détectés par analyse de spectrométrie de masse (SM) et de résonance magnétique nucléaire proton (RMN ^1H) (**Tableau 8**). De plus, en utilisant le Pd/C , une épimérisation du proton allylique/propargylique (en rouge) a été observée lors de la réaction pour générer un diastéréoisomère non voulu.

Tableau 8 : Conditions d'Hydrogénation/Hydrogénolyse de la tétrahydropyridine



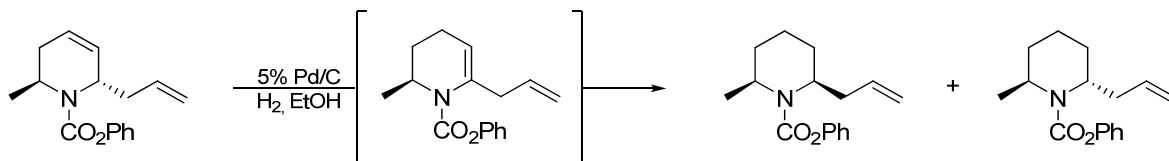
Entrée	Catalyseur	Solvant	Pression	Temps de Rx	Produits
1	Pd/C (5%)	EtOH	1 atm	O/N	Mélange des produits 79 , 81 , 82 et épimérisation du proton allylique (propargylique)
2	Pd/C (5%)	DCM	1 atm	O/N	
3	Pd/C (5%)	EtOAc	1 atm	O/N	
4	Pd/C (5%)	THF	1 atm	O/N	
5	Pd/C (5%)	Hexanes	1 atm	O/N	
6	Pd/C (5%)	EtOH	400 psi	O/N	
7	Rh/C (5%)	EtOH	1 atm	O/N	
8	Pd(OH) ₂ /C (5%)	EtOH	1 atm	O/N	

* Chacune des entrées a aussi été effectuées en présence de TFA (5 équivalents)

En regardant dans la littérature, quelques publications scientifiques traitent du problème discuté précédemment et fournissent des explications pour ces résultats. Tout d'abord, Comins a déjà rapporté ce même phénomène lors de l'hydrogénation de dérivés tétrahydropyridines en dérivés pipéridines (**Schéma 28**).⁴⁴ Il avait contourné le problème en changeant le palladium sur charbon par du rhodium ou du platine sur charbon. Ces modifications ont été tentées, mais le composé **79** n'a jamais pu être isolé majoritairement.

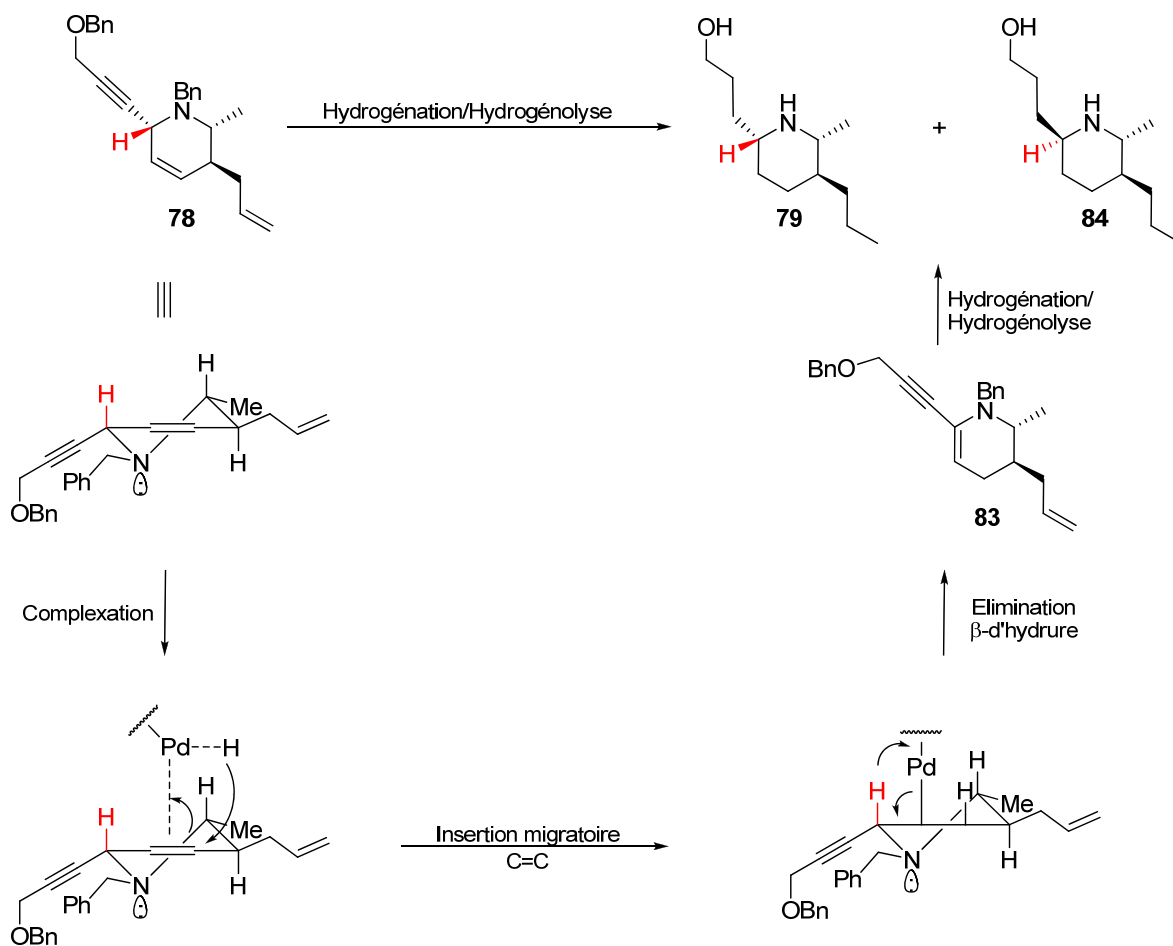
⁴⁴ Comins, D. L.; Chung, G.; Foley, M. A. *Heterocycles* **1994**, 37, 1121

Schéma 28 : Migration de doubles liaisons



Un mécanisme pour la racémisation observée est alors proposé (**Schéma 29**). Après complexation du palladium sur la double liaison interne du produit **78**, l'insertion d'un hydrogène permet au palladium de se lier sur le carbone en position 2 et de reformer une double liaison par élimination β -d'hydrure menant à l'énamine intermédiaire **83**. Suite à l'hydrogénation non sélective de cette dernière, le centre chiral formé par la fragmentation de Grob est épimérisé et le produit **84** est formé. Toutefois, lorsque nous avons soumis **78** dans les mêmes conditions de migration de double sans atmosphère d'hydrogène, aucune réaction ne s'est produite, démontrant que le palladium sur charbon ne peut effectuer la migration à lui seul. De plus, tel que démontré dans la section 3.1, l'hydrogénation avec un groupement alkyle en position α de la double liaison se fait sans aucun problème. Il a été conclu que la triple liaison joue un rôle important.

Schéma 29 : Épimérisation par hydrogénation/hydrogénolyse



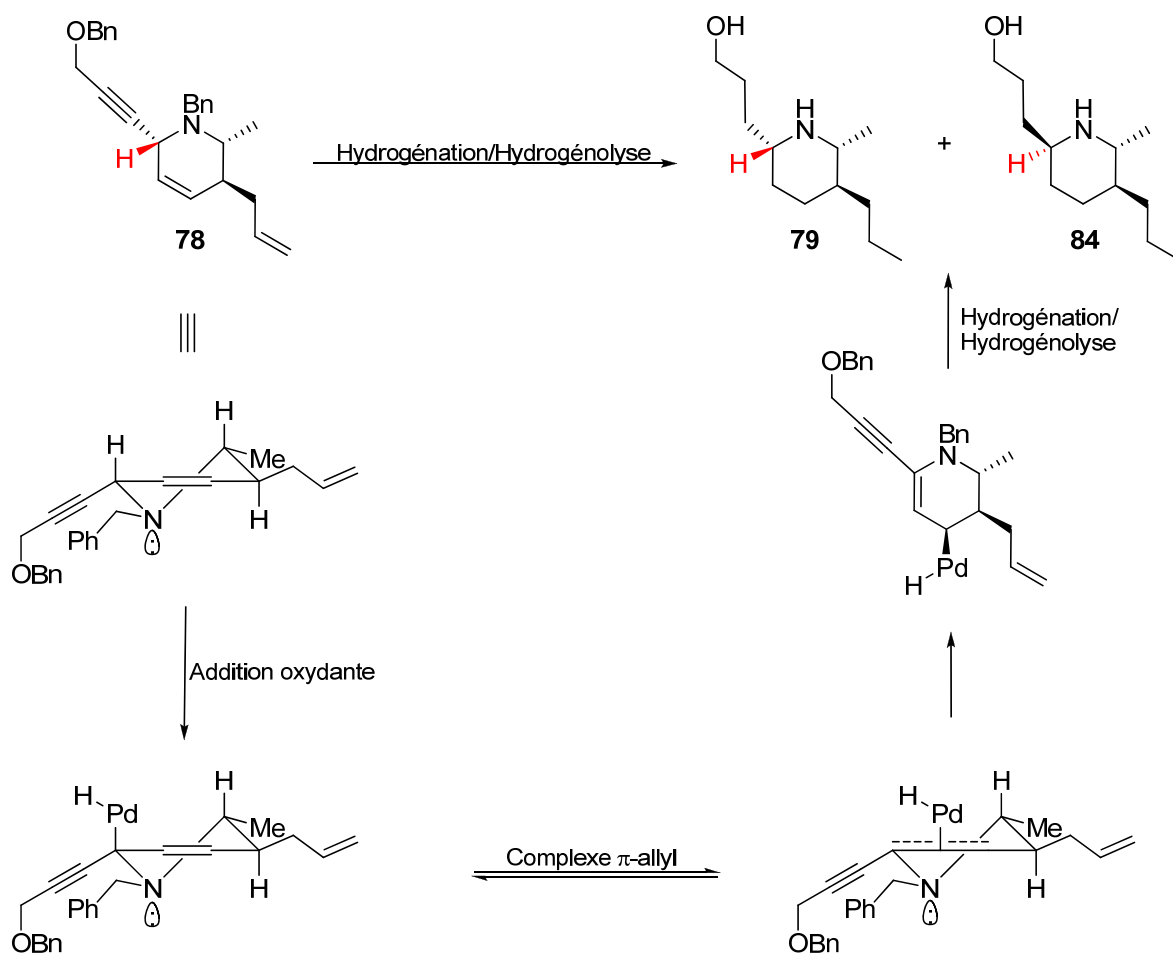
Plusieurs autres possibilités pour expliquer ces résultats peuvent être évoquées puisque l'ordre dans lequel les différents liens réagissent (hydrogénation ou hydrogénolyse) n'est pas connu. Conséquemment, il est impossible d'affirmer avec certitude le mécanisme exact sans études mécanistiques. C'est pourquoi une seconde hypothèse peut être émise. Comme dans les travaux du Prof. White⁴⁵ et du Prof. Shi,⁴⁶ le palladium peut s'insérer directement

⁴⁵ Young, A. D.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14090.

⁴⁶ Du, H.; Yuan, W.; Zhao, B.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12901.

dans le lien C-H et provoquer la migration par la suite (puisqu'en présence d'une atmosphère d'hydrogène) (**Schéma 30**).

Schéma 30 : Épimérisation par insertion C-H

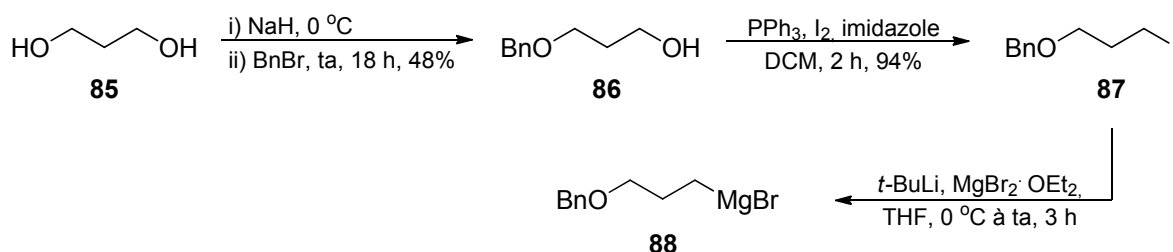


Sur la molécule **78**, le lien C-H est très activé par sa position allylique, propargylique et en α d'une amine. Après l'addition oxydante, un complexe π -allyle pourrait se former et faire migrer la double liaison de façon à ce qu'elle forme l'énamine et devienne conjuguée avec la triple liaison. Comme dans la première hypothèse, l'hydrogénation peut alors se faire sur les deux faces de la tétrahydropyridine.

Afin d'accéder à l'indolizidine **80** désirée, la route synthétique a été changée en prenant soin de ne pas utiliser un réactif de Grignard contenant une triple liaison pour l'addition nucléophile après la fragmentation de Grob. Les groupements alkyles ne présentant aucun problème lors de l'hydrogénation, cette nouvelle stratégie a alors été utilisée.

Le tout a débuté par la synthèse du nouveau réactif de Grignard **88** à utiliser. Cette chaîne de trois atomes de carbones formera par la suite le cycle à 5 membres sur l'indolizidine. Après mono-protection du 1,3-propanediol (**85**), l'halogénéation de l'alcool primaire s'effectue rapidement pour former l'iodure **87**, lequel constitue le produit de départ pour la formation du réactif de Grignard **88** voulu (Schéma 31).

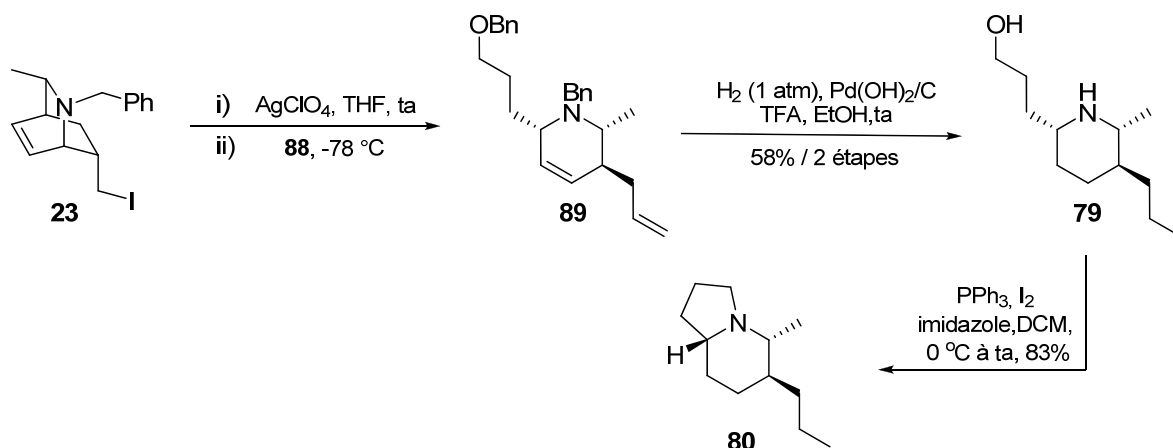
Schéma 31 : Synthèse du réactif de Grignard



En partant avec l'amine **23** racémique, la fragmentation de Grob est réalisée et le dihydropyridinium intermédiaire **24** est piégé par le réactif de Grignard **88** préalablement formé (Schéma 32). La tétrahydropyridine **89** est soumise à la réaction d'hydrogénation/hydrogénolyse et l'amine **79** est récupérée dans un rendement de 58% pour les 2 étapes. Le groupement alcool de la molécule **79** est alors transformé en iodure et la cyclisation finale est effectuée par déplacement nucléophile intramoléculaire de la pipéridine donnant 83% de rendement pour l'indolizidine **80** voulue en un seul stéréoisomère.⁴⁷

⁴⁷ Yu, S.; Zhu, W.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7364.

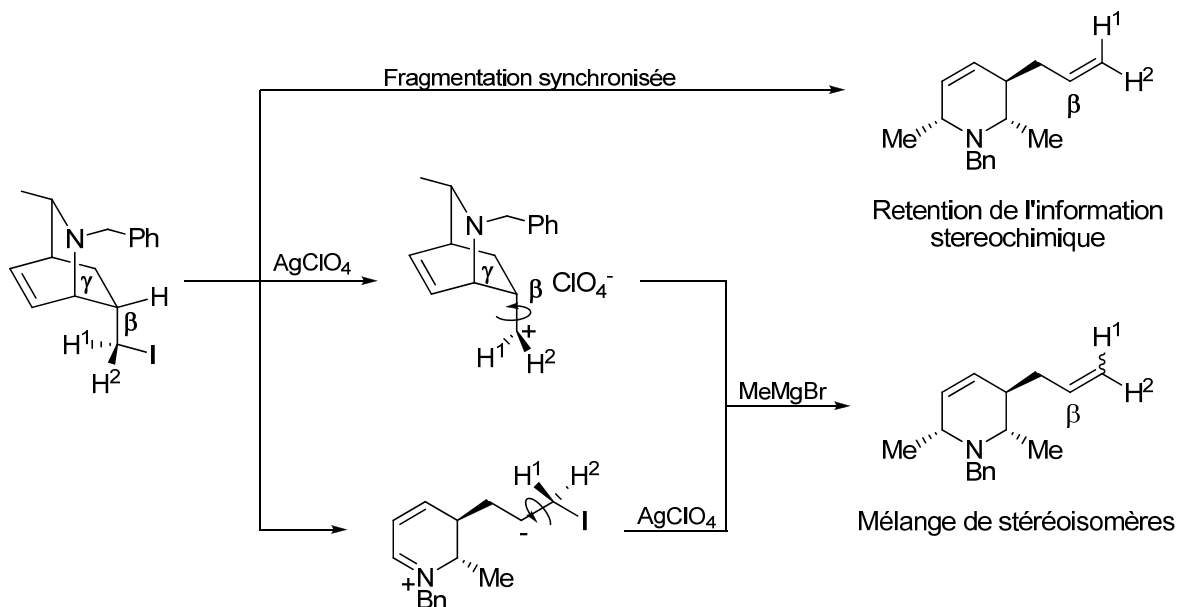
Schéma 32 : Synthèse diastéréosélective d'une indolizidine polysubstituée



3.3 Études mécanistiques

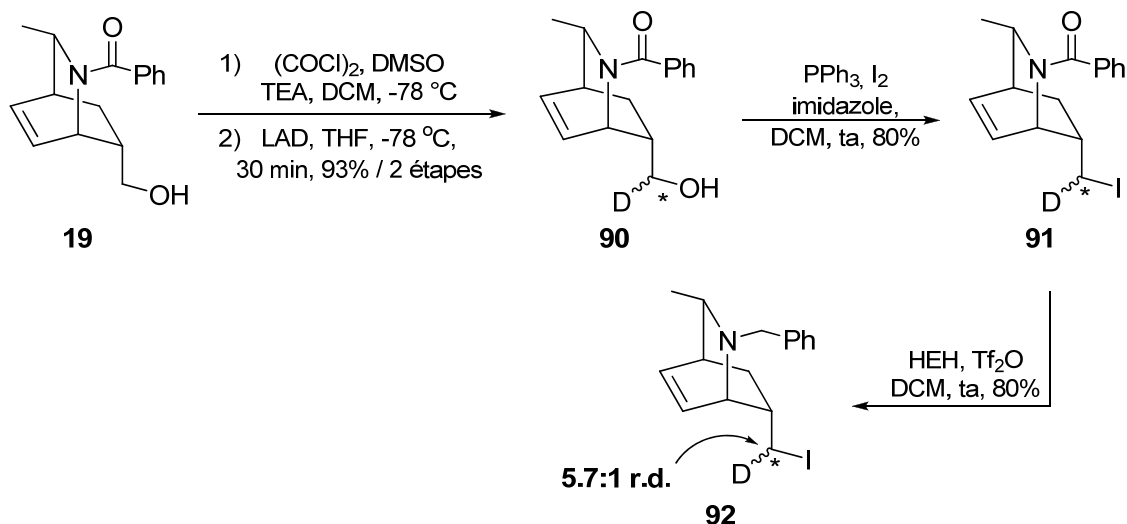
Dans le premier chapitre de ce mémoire, il a été discuté de l'*effet frangomérique*. Il a alors été défini comme étant une augmentation de la vitesse de fragmentation par le couplage via les orbitales entre les groupes électrofuge et nucléofuge d'une molécule. Tel que démontré, cet *effet* peut être calculé et plus la valeur qui y est associée est haute, plus la vitesse de fragmentation est grande. Selon Grob, une valeur supérieure à 1 signifie que la fragmentation est synchrone. Il a aussi été discuté que des calculs computationnels effectués en 2002 ont démontrés que la fragmentation n'est pas nécessairement synchrone même si l'*effet frangomérique* est très élevé. En prenant conscience de ces précédents de la littérature, le précurseur **23** de la méthodologie peut peut-être répondre ou clarifier le mécanisme de la fragmentation de Grob (**Schéma 33**). En regardant de plus près le produit final après la fragmentation et l'addition nucléophile, les protons terminaux H^1 et H^2 pourraient être différenciés par analyse RMN ^1H .

Schéma 33 : Études mécanistiques sur la fragmentation de Grob



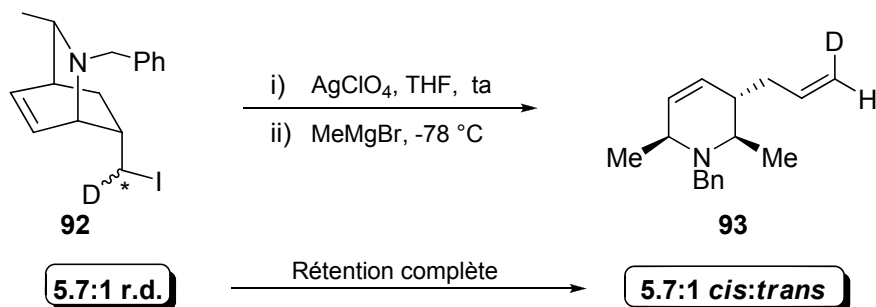
Une hypothèse peut alors être énoncée. Une fragmentation synchrone permettrait de garder toutes les informations stéréochimiques de la molécule, alors que la formation d'un carbocation ou du carbanion associé à l'iminium formerait un intermédiaire pouvant avoir une rotation rapide autour du lien $C(\alpha)-C(\beta)$. Ceci provoquerait la formation d'alcènes en un mélange de stéréoisomères après la fragmentation. Pour effectuer une telle étude, il faut absolument différencier les 2 protons de l'alcène terminal. Pour ce faire, un des protons devait être remplacé par un deutérium. La synthèse du précurseur a donc été légèrement modifiée (**Schéma 34**).

Schéma 34 : Synthèse du précurseur avec un deutérium



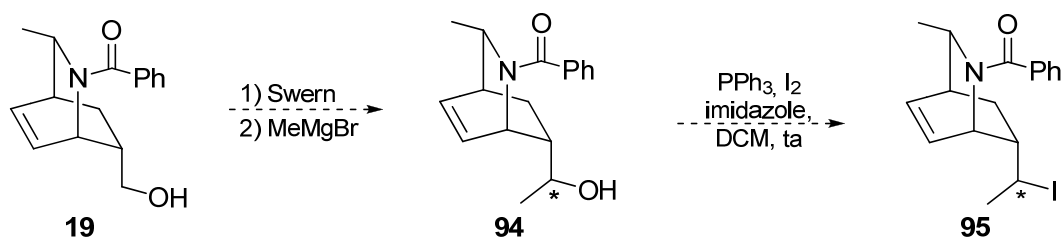
L'alcool **19** a été oxydé par la réaction de Swern suivit de la réduction du groupement carbonyle par LAD donnant l'alcool **90**. Le reste de la synthèse reste identique en faisant l'halogénéation et la réduction de l'amide **91** par HEH pour donner le précurseur **92** dans un ratio diastéréomérique de 5.7 : 1. Par la suite, la fragmentation de Grob a été effectuée et le bromure de méthylmagnésium a été utilisé comme nucléophile sur l'iminium ainsi formé (**Schéma 35**). Par l'intégration des pics correspondant aux protons de l'alcène terminal du produit **93** final, il y avait rétention complète (le ratio est resté à 5.7:1) de l'information stéréochimique (Annexe A). De plus, par les constantes de couplage, nous pouvions déterminer une stéréochimie *cis* majoritaire pour l'alcène.

Schéma 35 : Fragmentation de Grob du précurseur deutéré



Les résultats de cette expérience supportent le mécanisme de fragmentation synchrone proposé par Grob. Toutefois, notre système comporte un groupement partant sur un atome de carbone primaire alors que les calculs d'Alder se font sur des atomes de carbone secondaires et tertiaires. Ceux-ci favorisent la formation d'un carbocation plus stable s'il y a lieu. Le temps étant manquant, nous n'avons pu vérifier si la conclusion de l'étude mécanistique serait la même avec un précurseur ayant un iodure secondaire tel que le bicyclic **95** (Schéma 36).

Schéma 36 : Synthèse de l'amide-iode secondaire



3.4 Conclusion

Au cours de ce chapitre, notre méthodologie a été analysée afin de déterminer si les conditions avaient un effet d'érosion sur les centres stéréogènes de la molécule finale. Ceci a une grande importance si l'on veut que la méthodologie puisse être utilisée en synthèse. À l'aide d'analyses par CFS avec colonnes chirales, nous avons appris qu'il y avait une rétention complète de la stéréochimie lors du tandem fragmentation de Grob/attaque nucléophile. Par la suite, nous avons utilisé notre séquence réactionnelle dans la synthèse diastéréosélective d'une indolizidine polysubstituées qui a été isolée en un seul stéréoisomère. Finalement, nous voulions obtenir plus d'informations au niveau du mécanisme de réaction de la fragmentation de Grob. Le but étant de déterminer si la fragmentation est synchrone ou non puisque cette discussion dure depuis plusieurs années. Pour l'instant, nos résultats supportent la fragmentation synchrone en ayant un groupement partant sur un carbone primaire.

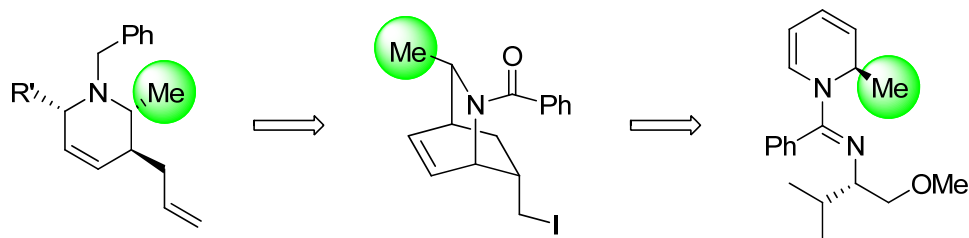
Chapitre 4 Travaux futurs

La synthèse de pipéridines polysubstituées par la fragmentation de Grob en est encore à ses premiers balbutiements. De nombreuses idées n'ont pas été complétées ou même simplement abordées. Dans ce chapitre, il sera question d'un ensemble de stratégies et d'hypothèses afin de rendre la méthodologie développée la plus générale possible.

4.1 Modification de la substitution en position 2

Lorsque l'on regarde les tétrahydropyridines synthétisées de la section 2.3 (**Tableau 6**), ils possèdent tous un groupement méthyle en position 2. Afin de rendre la méthodologie plus générale, une attention particulière doit y être portée. Il serait possible de le modifier en changeant la synthèse lors de la déaromatisation de la pyridine (**Schéma 37**).

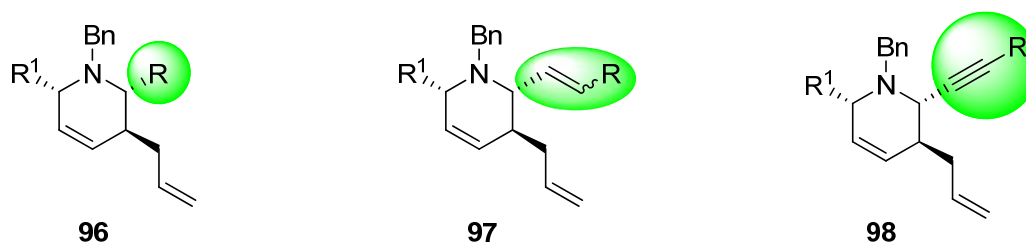
Schéma 37 : Analyse rétrosynthétique des composés tétrahydropyridines



4.1.1 Déaromatisation de la pyridine

L'addition du bromure de méthylmagnésium après l'activation de la pyridine par l'anhydride triflique (**Schéma 22**) pourrait être changée par différents réactifs de Grignard afin d'avoir accès à différentes chaînes carbonées d'hybridations sp , sp^2 et sp^3 (**Figure 13**).

Figure 13 : Tétrahydropyridines polysubstituées potentielles



Toutefois, refaire le chemin synthétique pour chacune d'elles serait long et fastidieux. De plus, la diversité de ces produits est grande, alors il serait plutôt intéressant d'effectuer cette modification dans le cadre d'une synthèse totale d'un produit naturel.

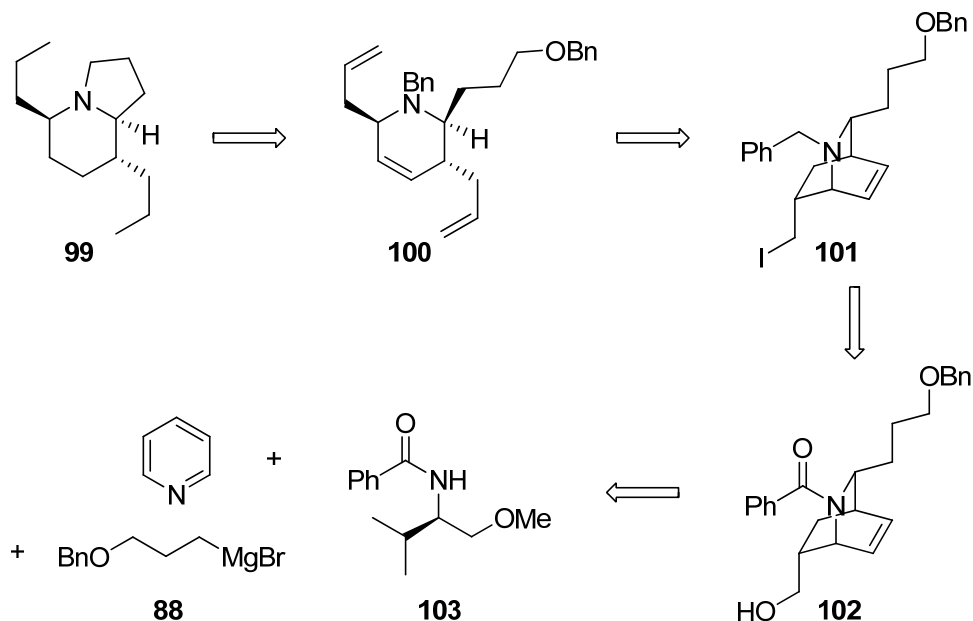
4.1.2 Synthèse de l'indolizidine 209I

La première synthèse énantiosélective de l'indolizidine 209I a été faite par Enders et Thiebes en 2001 et nécessitait 11 étapes à partir de leur hydrazone chiral.⁴⁸ Ma a aussi complété une synthèse énantiosélective et ce, en dix étapes.⁴⁹ Avec l'expérience acquise lors de la synthèse de l'indolizidine non naturelle (section 3.2), il est facile d'élaborer une rétrosynthèse logique pour l'indolizidine naturelle 209I (**99**) (**Schéma 38**). En effet, celle-ci pourrait provenir de la cyclisation de l'amine alcool dérivée de l'hydrogénation/hydrogénolyse de **100**. Cela serait obtenu par l'attaque du bromure d'allylmagnésium (ou du bromure de *n*-propylmagnésium) sur le dihydropyridinium **24** issu de la fragmentation de Grob. Le précurseur **101** serait alors synthétisé de la même manière que le précurseur **23**, mais en utilisant l'autre énantiomère de l'auxiliaire chiral habituellement utilisé et le réactif de Grignard **88** pour la déaromatisation régio- et diastéréosélective (**Schéma 22**).

⁴⁸ Enders, D.; Thiebes, C. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 573.

⁴⁹ Yu, S.; Zhu, W.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7364.

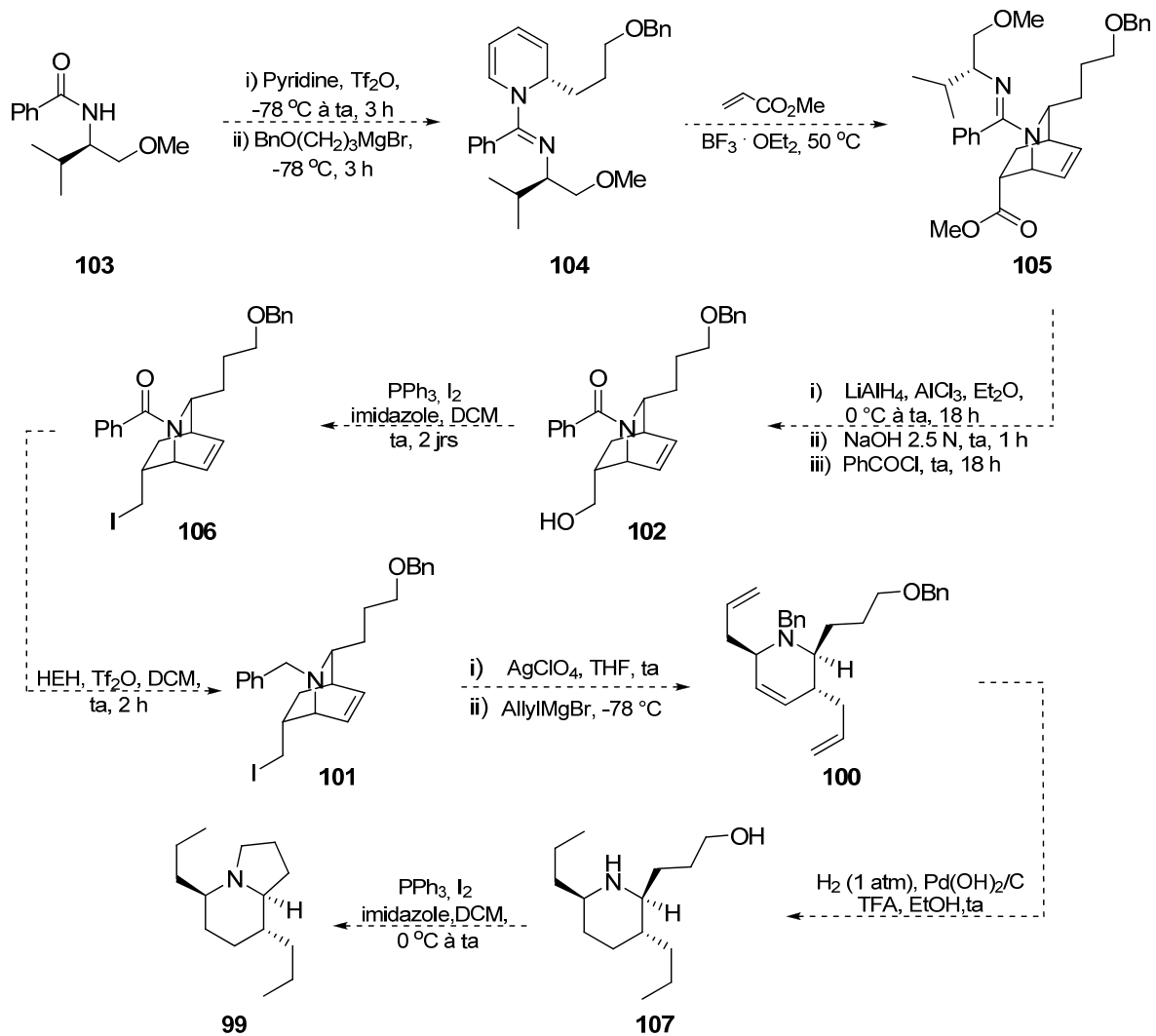
Schéma 38 : Rétrosynthèse de l'indolizidine 209I



Voici donc la voie de synthèse proposée pour la formation de l'indolizidine naturelle 209I (**Schéma 39**). L'auxiliaire chiral **103** peut être synthétisé en réduisant la D-valine jusqu'à l'alcool correspondant pour ensuite méthyler ce dernier et installer le groupement benzoyle sur l'amine (**Schéma 4**). L'addition régio- et diastéréosélective du Grignard **88** formé à partir du bromure analogue à **87** combiné à du magnésium métallique devrait bien fonctionner selon des observations faites par Nancy Labbé-Giguère, une ancienne collègue du groupe.⁵⁰ Le reste de la synthèse ressemblant énormément à ce qui a été présenté dans ce mémoire, l'indolizidine 209I pourrait être synthétisée en huit étapes à partir de notre auxiliaire chiral. Ce chemin réactionnel serait alors compétitif avec les précédents de la littérature d'Enders, de Thiebes et de Ma.

⁵⁰ Voir le mémoire de Nancy Labbé-Giguère.

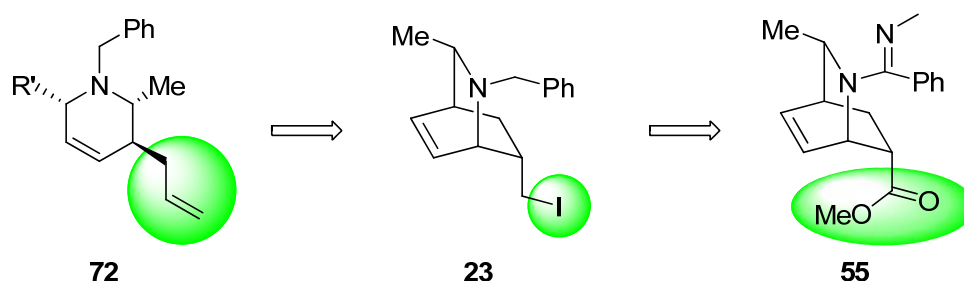
Schéma 39 : Synthèse proposée pour l'indolizidine 209I



4.2 Modification de la substitution en position 4

En plus du méthyle en position 2 (section 4.1), les tétrahydropyridines finales contiennent toujours un groupement allyle en position 3. Cette substitution provient de la fragmentation de Grob du composé **23** ayant l'iodure comme groupement partant sur le carbone primaire. Cet iodure provient du groupement ester du composé **55** après la réaction de Diels-Alder (Schéma 40).

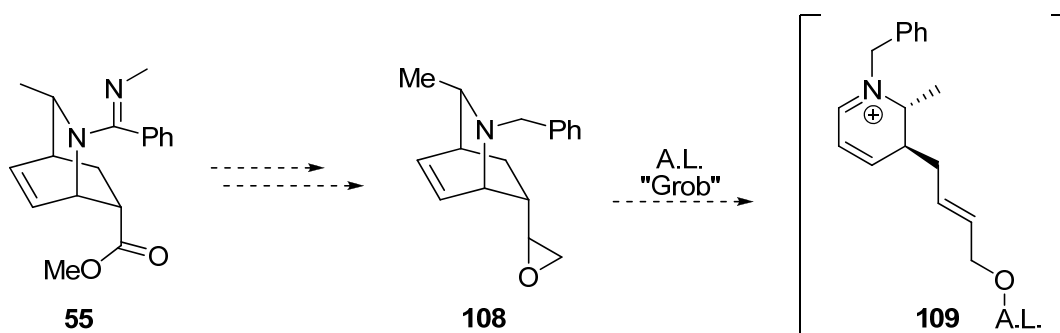
Schéma 40 : Analyse rétrosynthétique des composés tétrahydropyridines



En modifiant l'iodure **23** à partir de l'ester **55**, ou de tout autre intermédiaire, il serait possible d'obtenir des précurseurs pour la fragmentation de Grob pouvant fournir une substitution différente en position 3. L'utilisation de la méthodologie *Pull-Push* pourrait être encore adéquate si l'on utilise des acides de Lewis plutôt que l'argent comme activateur. Dans cette section, quelques suggestions sont proposées afin de permettre une diversité structurale de la molécule finale.

Parmi les groupements fonctionnels susceptibles d'être activés par des acides de Lewis se trouvent les époxydes (**Schéma 41**)

Schéma 41 : Fragmentation de Grob par l'activation d'époxydes

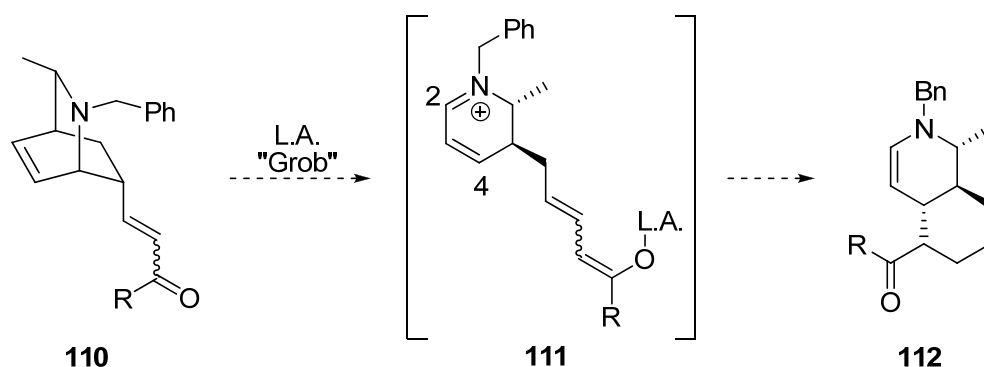


Après la fragmentation de Grob, l'intermédiaire **109** pourrait subir une addition nucléophile et la formation d'un alcool terminal après traitement pourrait servir de levier synthétique à deux niveaux. Premièrement, l'alcool allylique permettrait la discrimination des doubles liaisons du produit final si des réactions pouvant être dirigées par l'alcool telles que les époxydations ou les cyclopropanations sont utilisées. Deuxièmement, ce même alcool peut être modifié en plusieurs autres groupements fonctionnels utiles pour complexifier la structure finale.

Une deuxième modification serait d'utiliser un carbonyle α,β -insaturée (**Schéma 42**). L'utilisation d'un nucléophile externe ne serait peut-être pas nécessaire puisque l'énolate **111** formé après la fragmentation pourrait additionner sur le dihydropyridinium par une réaction intramoléculaire. Si tel est le cas, la formation d'un cycle à six membres est favorisée comparativement à la formation d'un cycle à huit membres, dictant ainsi l'addition en position 4 plutôt qu'en position 2. De plus, il serait possible de croire qu'une telle addition serait contrôlée par l'induction 1,2 du centre chiral en α . Un détail important se situe au niveau de la stéréochimie de la double liaison. En effet, un énolate de configuration *trans* ne permettrait pas la formation du cycle. Il faudrait donc former le

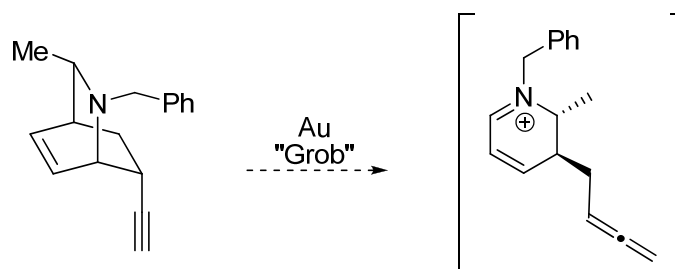
produit **110** avec une double liaison exocyclique *cis* ou penser que l'énolate **111** puisse être en équilibre entre les formes *cis* et *trans*. Bien sûr, l'option d'utiliser un nucléophile externe serait toujours envisageable. Par la suite, le groupement carbonyle formé servirait de levier synthétique, tout comme l'alcool précédemment.

Schéma 42 : Fragmentation de Grob par l'activation d'une cétone



Dans un autre ordre d'idée, l'or est reconnu pour se complexer aux triples liaisons. Il serait possible de mettre cette situation à profit en ayant un alcyne comme précurseur de départ (**Schéma 43**).

Schéma 43 : Fragmentation de Grob par l'activation à l'or



Nous obtiendrions l'allène comme groupement fonctionnel après la fragmentation et cette fonctionnalité permet, elle aussi, une chémosélectivité versus la double liaison interne lors de réactions ultérieures.

4.3 Études mécanistiques

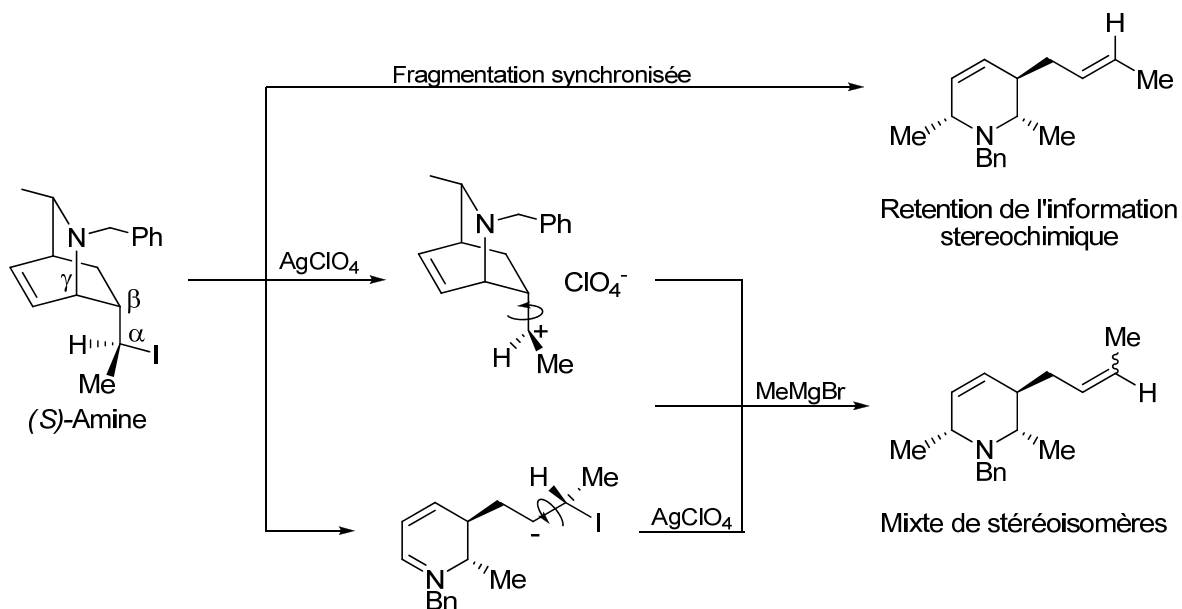
Dans la section 3.3, des études mécanistiques ont déjà été effectuées avec le précurseur de la fragmentation de Grob ayant l'iode sur un carbone primaire. Afin de pouvoir comparer avec les travaux d'Alder et de Grob, il serait important de continuer nos études à l'aide d'un groupement partant sur un carbone secondaire et tertiaire.

4.3.1 Mécanisme synchrone ou carbocation secondaire

Le principe est exactement le même qu'avec les études faites au deutérium. Si la fragmentation est synchrone, nous allons obtenir une rétention de l'information stéréochimique de notre système (**Schéma 44**). Toutefois, il y a possibilité d'obtenir un mixte d'alcènes *trans* et *cis* si la fragmentation passe par un intermédiaire ionique. Encore une fois, il est important de mentionner qu'il y aura la présence d'un mélange de stéréoisomère si, et seulement si, la rotation autour du lien C(α)-C(β) s'effectue plus rapidement que la fragmentation.

Il est à noter qu'afin d'alléger le chapitre, un seul des précurseurs de la fragmentation de Grob a été utilisé comme exemple. La fragmentation synchrone de l'iodure de configuration de départ (S) donnerait l'alcène *trans*, tel que démontré dans le **schéma 44**, alors que l'iodure de configuration (R) donnerait l'alcène *cis*.

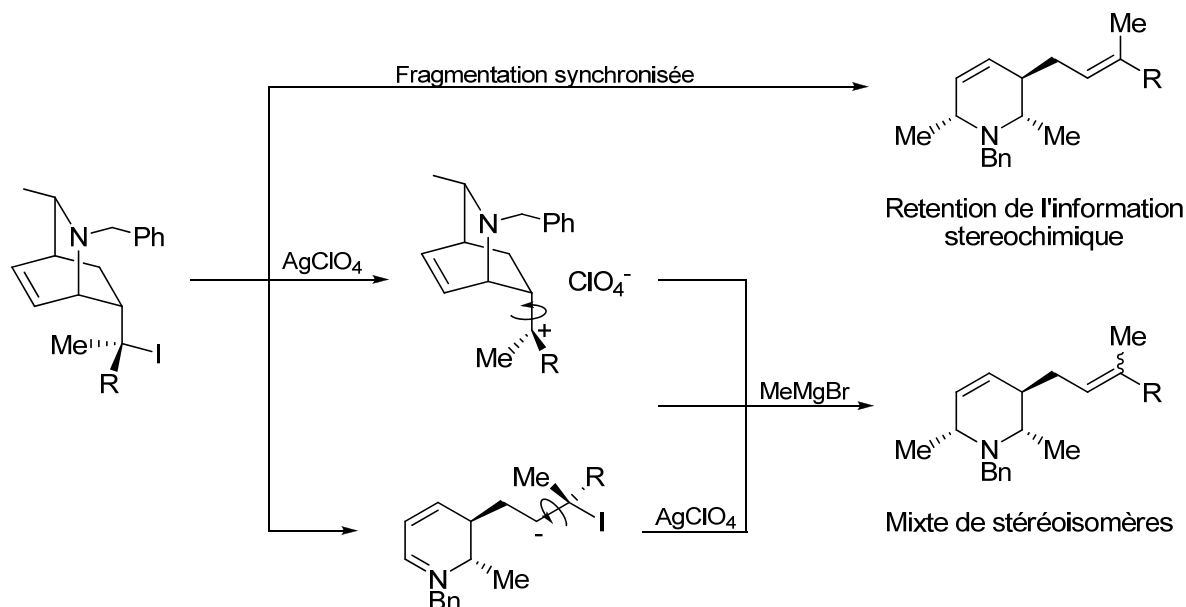
Schéma 44 : Études mécanistiques sur la fragmentation de Grob II



4.3.2 Mécanisme synchrone ou carbocation tertiaire

La synthèse du précurseur ayant l'halogénure sur un carbone tertiaire permettrait de compléter l'étude sur le mécanisme de la fragmentation de Grob. Pour se faire, le troisième substituant doit être différent de ceux déjà présents sur la molécule puisqu'une double liaison trisubstituée se formerait et qu'un seul proton permettrait la différenciation de la stéréochimie (**Schéma 45**). De plus, il faudrait éviter d'insérer des groupements susceptibles de favoriser la formation d'un carbocation tel que le groupement phényle. Ceci biaiserait alors les résultats obtenus.

Schéma 45 : Études mécanistiques sur la fragmentation de Grob III



Une fois de plus, la rotation du lien C(α)-C(β) doit être plus rapide que la fragmentation pour qu'un mélange de stéréoisomères puisse être détecté. S'il y a une rétention de l'information stéréochimique dans tous les cas (halogénure primaire, secondaire et tertiaire), il est impossible d'affirmer hors de tout doute que la fragmentation est synchrone, à moins d'obtenir des preuves par calculs computationnels (ou autres). Toutefois, si la formation de stéréoisomères est détectée, il sera possible de mentionner que la fragmentation de Grob n'est pas automatiquement synchrone.

4.4 Types de nucléophiles et diversité structurale

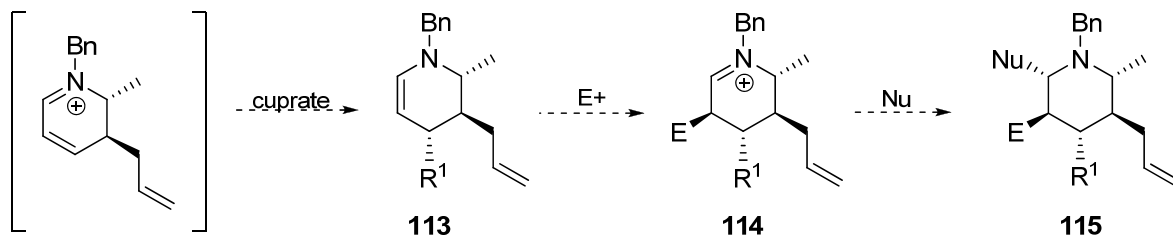
Dans les chapitres précédents, il a surtout été question d'additions nucléophiles à l'aide des réactifs de Grignard et ce, en position 2 du dihydropyridinium. L'utilisation de nucléophiles autres que les réactifs de Grignard pourraient permettre une diversité au niveau des substituants sur la molécule finale, mais aussi au niveau de la régiochimie d'addition. Même si ce sujet n'a pas été abordé dans l'étendue de la méthodologie, les réactifs de lithiums ont été tentés. Ceux-ci semblent trop réactifs pour le système, ne donnant pas de produits voulus, mais plutôt des produits secondaires provenant de la déprotonation en position 5 du dihydropyridinium. De plus, des systèmes trop riches en électrons, comme la *N*-méthylindole, réduit la source d'argent en argent métallique. Se faisant, le nucléophile se consume et ne peut pas additionner sur l'iminium.

À la section 2.3, il a été observé par les réactions avec les hydrures qu'un nucléophile plus mou n'aura pas tendance à attaquer exclusivement en position 2. Aussi, les réactifs de Grignard plus encombrés, comme le chlorure d'isopropylmagnésium, peuvent fournir des produits d'énamines (addition en position 4). Basé sur ces observations, il serait intéressant de trouver une méthodologie permettant de faire des tétrahydropyridines 4,5,6-trisubstituées avec une bonne régio- et diastéréosélectivité ainsi qu'avec de bons rendements. Cela nous permettrait de choisir le nucléophile en fonction du produit final voulu.

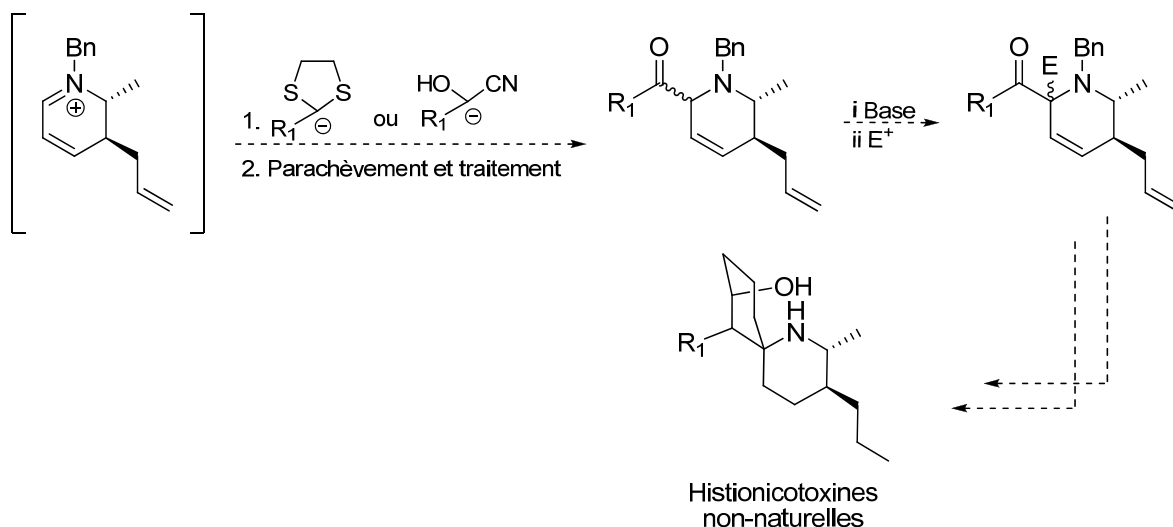
Évidemment, la première idée serait d'utiliser des réactifs organocuprates. Ceux-ci sont notamment utilisés pour faire des additions de Michael sur des systèmes conjugués. Advenant une addition complètement régiosélective pour la position 4, il y aurait une option très intéressante (**Schéma 46**). L'énamine **113** pourrait procéder à une addition électrophile et ainsi ajouter un groupement en position 5 tout en formant l'iminium **114**. Par

la suite, une addition nucléophile permettrait d'obtenir la pipéridine **115** substituée à toutes les positions. Nous pourrions avancer que chaque addition se ferait diastéréosélectivement selon une induction -1,2 du centre chiral en α .

Schéma 46 : Formation de pipéridines polysubstituées



Dans un autre ordre d'idée, les réactions de type *umpolung* permettent d'avoir accès, après parachèvement et traitement, à des molécules comportant un carbonyle. Ce groupement fonctionnel de grande importance pourrait servir, entre autre, à former des centres quaternaires (**Schéma 47**). En effet, la formation de l'énolate thermodynamique par déprotonation du proton allylique et en α de l'amine formerait une charge négative délocalisée sur cinq atomes. En général, dans ce genre de système, l'atome central est le plus nucléophile. Un électrophile pourrait alors être attaqué et formerait un centre quaternaire. Ce genre de structure pourrait éventuellement permettre la synthèse d'Hystrionicotoxines non-naturelles, puisque celles naturelles ne possèdent aucun substituent en position 3 de la sous-structure pipéridine finale.

Schéma 47 : Formation de centres quaternaires

4.5 Conclusion

L'utilisation de la fragmentation de Grob serait une stratégie compétitive à ce qui est rapporté dans la littérature pour effectuer la synthèse d'une indolizidine naturelle, la 209I. De plus, elle permettrait de démontrer que d'autres groupements fonctionnels pourraient être placés en positions 2 de la tétrahydropyridine finale. La modification du précurseur de départ fournirait la possibilité d'avoir une substitution en position 3 différente du groupement allyle alors que l'étude mécanistique, quant à elle, permettrait d'en savoir davantage sur le mécanisme de la fragmentation de Grob avec des composés γ -aminés. Finalement, l'addition de composés organocuprates et ceux de type *umpolung* donneraient accès à une plus grande librairie de molécules naturelles et non naturelles très intéressantes.

Chapitre 5 Conclusion

Dans le cadre de ce mémoire, une nouvelle approche a été démontrée pour la synthèse de dérivés pipéridines en utilisant la fragmentation de Grob. Après avoir trouvé dans la littérature les éléments théoriques essentiels sur les fragmentations hétérolytiques en générales, les prérequis stéréoelectroniques et les nombreux produits secondaires possibles, une optimisation des conditions réactionnelles a été effectuée. En effet, afin d'obtenir les meilleurs rendements avec des régio- et diastéréosélectivité élevées lors de l'addition nucléophile, la température de la fragmentation de Grob ainsi que celle de l'addition du nucléophile, le choix de la source d'argent, la stœchiométrie des réactifs et le temps de réactions ont été méthodiquement étudiés. Suite au choix de la structure du précurseur de départ, soit l'iodure **23**, les réactifs de Grignard ont été choisis comme source versatile de nucléophiles afin de piéger le dihydropyridinium formé après la fragmentation de Grob. Celle-ci est provoquée par l'ajout de perchlorate d'argent dans un ballon réactionnel contenant le produit de départ dissout dans le THF. Le mélange est agité pendant 15 minutes et ce, à température ambiante. La solution hétérogène est alors refroidie à -78 °C et le réactif de Grignard voulu est ajouté. La solution est agitée pendant 30 minutes et après parachèvement et traitement du brut de la réaction, le produit est isolé par chromatographie sur alumine neutre.

Suite à la complétion de l'étendue de la méthodologie, la fragmentation de Grob a été utilisée dans la synthèse d'une indolizidine polysubstituée non-naturelle. De plus, notre méthodologie a servi dans une étude mécanistique afin de déterminer si le processus de fragmentation était synchrone ou non. Finalement, plusieurs idées ont été mentionnées afin de rendre la méthodologie développée plus diversifiée.

Chapitre 6 Partie Expérimentale

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées dans de la verrerie préalablement séchée à la flamme ou dans une étuve à 120 °C pendant un minimum de 8 h et qui ont été refroidie et gardée sous atmosphère inerte d'argon selon les techniques standards.⁵¹ Les rendements rapportés sont des rendements isolés et réfèrent aux produits purs après distillation, chromatographie éclairée sur gel de silice, chromatographie éclairée sur alumine basique, recristallisation ou par CFS (SFC). Le terme conversion n'est pas synonyme du terme rendement et signifie la disparition du produit de départ sans pour autant indiquer l'apparition du produit voulu. Les produits chimiques utilisés proviennent des compagnies Sigma-Aldrich chemicals Company, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Fluorochem, Oakwood, et Akzo Nobel et sont de "qualité réactif ou technique". Les solvants usuels proviennent de la compagnie VWR et sont de grade ACS ou HPLC. Les solvants anhydres tels que le DCM, le THF, le Et₂O, le DMF, l'hexane, et le toluène ont été séchés et déoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine, CA). À moins d'indication contraire, les autres réactifs et solvants ont été utilisés sans purification supplémentaire.

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice Merck GF-UV254 de 0.25mm d'épaisseur (ou de Silicycle TLG-R10011B de 0.25 mm d'épaisseur) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Une lampe UV et les révélateurs chimiques tels que KMnO₄ (solution aqueuse de permanganate de potassium), la vaniline (dans l'éthanol), le CAM (solution aqueuse de molybdate d'ammonium et sulfate cérique et le PMA (solution de *p*-anisaldehyde dans l'éthanol 95%) ont servi à détecter les produits de réaction après élution. Les chromatographies éclairées ont

⁵¹ Shriver, D. F.; Drezzdon, M. A. *the Manipulation of Air-sensitive Compounds*, 2^e édition; Wiley: New York, 1986.

été effectuées sur la silice de Silicycle (R10030B, 40-63 μm , 230-240 mesh) selon la procédure de Still.⁵²

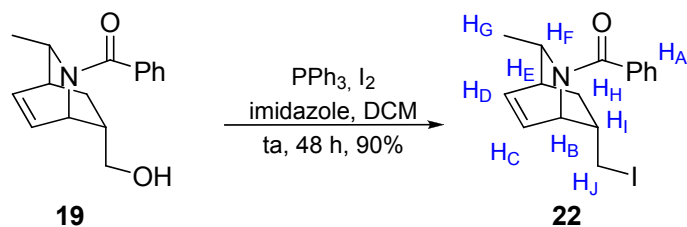
Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz), Bruker AMX-400 (400 MHz et 100 MHz), AV-300 (300 MHz et 75 MHz) et AV-400 (400 MHz et 100 MHz) utilisant les sondes QNP, DUAL et BBO. L'unité utilisée pour exprimer les déplacements chimiques sont les ppm et ce, sur l'échelle δ , et sont calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en indiquant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, sx = sextuplet, sp = septuplet, m = multiplet, br = broad ou large), de la ou des constante(s) de couplage (J), de l'intégration et de l'assignation (dans le cas des protons). Les valeurs des déplacements chimiques sont effectuées en anglais (1.0 et non 1,0) afin d'éviter toute confusion. L'exactitude des structures a été confirmée par des expériences COSY, NOE (1D) et 2D au besoin.

Les point de fusion ont été effectués sur un appareil Büchi et n'ont pas été corrigés alors que les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR et sont exprimés en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Les mesures ont été effectuées dans une cellule ayant un parcours optique de 1.0 dm et d'un volume de 1.00 mL. Ces mesures sont prises à température ambiante et sont exprimées en g/100 mL. Les spectres de masse de basses résolutions ont été effectués sur un appareil LC-MS (sans utilisation de colonne) Agilent 1100 avec un détecteur UV à barrette de diodes utilisant les sources d'ionisation APCI ou ES. La résolution de structure par diffraction des rayons X a été réalisée au laboratoire de diffraction des rayons X de l'Université de Montréal.

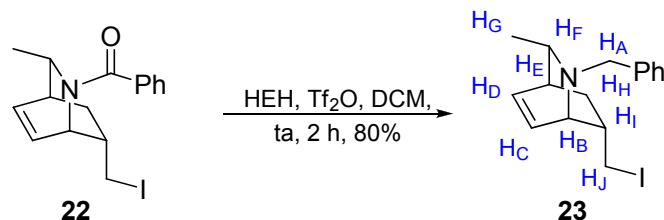
⁵² Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

Les protocoles et la caractérisation des nouveaux produits seront décrits à l'annexe A de ce mémoire. De plus, en accord avec la politique du Département de chimie de l'université de Montréal, la caractérisation sera faite en anglais pour être conforme avec l'article publié sur le sujet de ce mémoire.

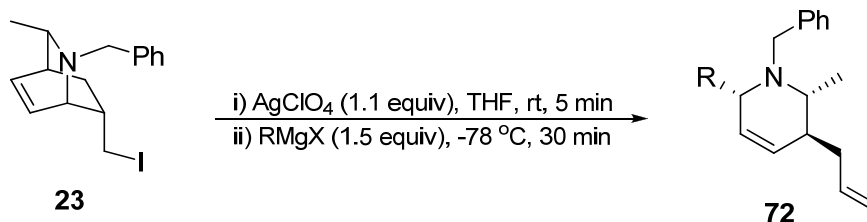
Annexe A



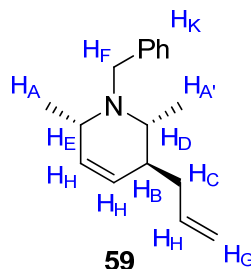
9-Benzoyl-8-(iodomethyl)-10-methyl-9-azabicyclo[3.3.2]dec-2-ene (22). To a solution of **19** (4.40 g, 17.1 mmol) in DCM (170 mL) was added PPh₃ (5.61 g, 21.4 mmol) and imidazole (1.40 g, 20.5 mmol). The solution was cooled to 0 °C and iodine (5.21 g, 20.5 mmol) was added portionwise over 5 minutes. The flask was protected from light with foil and stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and quenched with aqueous Na₂SO₃. The mixture was transferred into a separation funnel and the layers were separated. The organic layer was washed with brine and dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (50/50) afforded 5.57 g of iodide **22** (90%) as a white solid. **m.p.**: 92-94 °C; **R_f**: 0.67 (50% EtOAc/Hex); $[\alpha]_D^{20} = -17.3$ (c=1.07, CHCl₃); **¹H NMR** (CHCl₃, 400 MHz) δ 7.47-7.37 (m, 5H, Ar, H_A), 6.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_C), 6.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_D), 4.47 (dd, $J = 3.6$ Hz, 2 Hz, 1H, H_B), 4.11 (qd, $J = 12, 6.2, 2.0$ Hz, 1H, H_F), 2.79-2.73 (m, 2H, H_J), 2.61 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_E), 2.39-2.29 (m, 1H, H_I), 2.11-2.03 (m, 1H, H_{H_{eq}}), 1.24 (d, $J = 6$ Hz, 3H, H_G), 1.016 (td, $J = 13.6, 3.6$ Hz, 1H, H_{H_{ax}}); **¹³C NMR** (CHCl₃, 100 MHz) δ 169.7, 136.7, 136.1, 129.3, 128.4, 127.7, 126.4, 53.9, 52.4, 42.1, 37.9, 32.1, 18.2, 9.7; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) 3052, 2966, 2928, 2864, 1621; **HRMS** (ESI, POS) calcd for C₁₆H₁₈INO [M+H]⁺: 367.0506, found 368.0510.



9-Benzyl-8-(iodomethyl)-10-methyl-9-azabicyclo[3.3.2]dec-2-ene (23). To a solution of amide **22** (1.00, 2.72 mmol) in DCM (12.0 mL) was added triflic anhydride (504 μ L, 3.00 mmol) and the clear yellowish solution was stirred at room temperature for 5 min. Hantzsch ester (1.72 g, 6.81 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2h, during which time the mixture went from a bright yellow suspension to a clear yellow-orange solution. The reaction mixture was transferred to a separation funnel, diluted with Et₂O (150 mL) and extracted with an aqueous 5% NaHSO₃ solution (300 mL). The organic layer was extracted with additional H₂O (75 mL, 2X). The aqueous phases were combined and washed with EtOAc (150 mL). The organic layer was extracted with H₂O (75 mL, 5X). To the combined aqueous phases, aqueous saturated Na₂CO₃ (150 mL) was added and the resulting solution was extracted with Et₂O (300 mL). The organic layer was washed with brine (300 mL), dried with MgSO₄, filtered through celite and concentrated under reduced pressure yielding 769 mg of amine **23** (80 %) as a yellow solid. **m.p.:** 51-53 °C, $[\alpha]_D^{20} = -19.0$ ($c=0.983$, CHCl₃); **¹H NMR** (CHCl₃, 400 MHz) δ 7.41-7.37 (m, 2H, Ar_o), 7.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ar_m), 7.28-7.24 (m, 1H, Ar_p), 6.38-6.33 (m, 1H, H_C), 6.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_D), 3.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, H_A), 3.64 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H_A), 3.29 (ddd, $J = 6.2, 2.0, 1.2$ Hz, 1H, H_B), 2.91 (dd, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 1H, H_I), 2.80 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_J), 2.71-2.62 (m, 1H, H_I), 2.45-2.38 (m, 2H, H_E + H_F), 1.96-1.88 (m, 1H, H_{Heq}), 0.99 (ddd, $J = 12.8, 5.0, 2.8$ Hz, 1H, H_{Hax}), 0.87 (d, $J = 6$ Hz, 3 H, CH₃CH, H_G); **¹³C NMR** (CHCl₃, 100 MHz) δ 139.9, 133.1 (2C), 129.2, 128.2, 126.9, 58.3, 56.7, 54.7, 37.9, 34.7, 33.5, 21.9, 13.5; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) 3048, 2920, 2858, 2797, 1729, 1603, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₁₆H₂₀IN [M+H]⁺: 354.0713 found 354.0712.

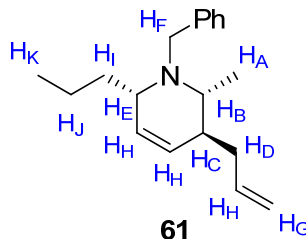


General procedure. To a solution of **23** (100 mg, 0.283 mmol) in THF (6 mL) was added silver perchlorate (Strem) (65 mg, 0.311 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min and then cooled to -78 °C. The Grignard reagent (0.425 mmol) was added and the solution was stirred at -78 °C for 30 min. The reaction was quenched with 2N NaOH (6 mL) at -78 °C followed by the addition of ether (6 mL). The solution is warmed to room temperature and stirred vigorously for 30 min. The solution was transferred into a separation funnel, the layers were separated and the organic layer was washed with water and with brine. The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The organic layer was filtered on a short neutral alumina column and washed with hexane. The amine was eluted with 5-15% EtOAc/hexane. The combined fractions were concentrated under reduced pressure yielding the corresponding tetrahydropyridines **72** as pure material.

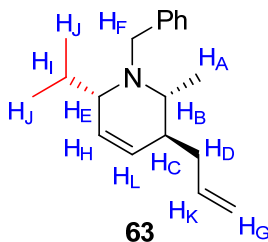


(2*R*,3*S*,6*S*)-3-Allyl-1-benzyl-2,6-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (59). 88 % yield; yellowish oil; ¹H NMR (CHCl₃, 400 MHz) δ 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar_o), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar_m), 7.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar_p), 5.83-5.60 (m, 3H, H_H), 5.00-4.90 (m, 2H, H_G), 3.88 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H_F), 3.81 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H_F), 3.47-3.38 (m, 1H, H_E), 2.85-2.76 (m, 1H, H_D), 2.34-2.23 (m, 1H, H_C), 2.21-2.10 (m, 1H, H_C), 2.01-1.91 (m, 1H, H_B), 1.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_A), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, H_{A'}); ¹³C NMR (CHCl₃, 100 MHz) δ 141.2, 137.2, 130.9, 128.3, 128.0, 126.6 (d, 2C), 115.8, 54.9, 54.3, 53.2, 41.5, 38.5, 18.6,

17.6; **FTIR** (cm^{-1}) (neat) 3063, 3024, 2964, 2928, 2872, 1639, 1494; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 242.1903, found 242.1903.

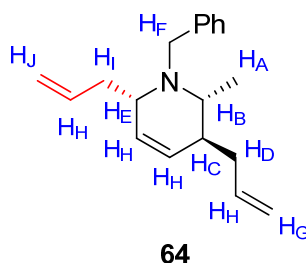


(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-2-methyl-6-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (61). 88 % yield; yellow oil; ^1H NMR (CHCl_3 , 400 MHz) δ 7.41 (d, $J = 7.2$, 2H, Ar_o), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar_m), 7.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ar_p), 5.83-5.69 (m, 3H, H_H), 5.00-4.89 (m, 2H, H_G), 3.86-3.77 (m, 2H, H_F), 3.26-3.20 (m, 1H, H_E), 2.81-2.73 (m, 1H, H_B), 2.31-2.23 (m, 1H, H_D), 2.16-2.07 (m, 1H, H_D), 2.00-1.92 (m, 1H, H_C), 1.75-1.66 (m, 1H, H_I), 1.49-1.29 (m, 2H, $\text{H}_I + \text{H}_J$), 1.29-1.16 (m, 1H, H_J), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H_A), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_K); ^{13}C NMR (CHCl_3 , 100 MHz) δ 141.7, 137.1, 129.0, 128.3, 128.0, 127.3, 126.3, 115.9, 58.9, 55.2, 54.4, 41.1, 38.3, 35.0, 20.0, 18.0, 14.3; **FTIR** (cm^{-1}) (neat) 3062, 3026, 2956, 2931, 2871, 1639; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270.2216, found 270.2215.

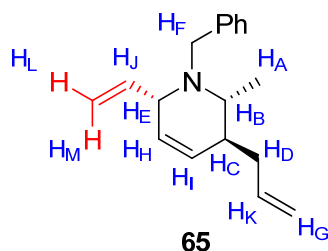


(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-6-isopropyl-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (63). 55 % yield. Yellow oil ^1H NMR (CHCl_3 , 400 MHz) δ 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar_o), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar_m), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar_p), 5.89-5.77 (m, 2H, $\text{H}_H + \text{H}_K$), 5.69 (dt, $J = 10.4$ Hz, 2 Hz, 1H, H_L), 5.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{G\text{cis}}$), 5.06 (s, 1H, $\text{H}_{G\text{trans}}$), 3.92-3.81 (m, 2H, H_F), 2.99 (qn, $J = 2.8$ Hz, 1H, H_E), 2.58 (qn, $J = 6.4$ Hz, 1H, H_B), 2.39-2.32 (m, 1H, H_D), 2.12-1.99 (m, 2H, $\text{H}_D + \text{H}_C$), 1.97-1.85 (m, 1H, H_I), 1.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H_A), 0.94

(d, $J = 2.4$ Hz, 3H, H_J), 0.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, H_J); ^{13}C NMR (CHCl_3 , 400 MHz) δ 143.1, 136.3, 129.3, 127.9, 127.3, 125.9, 125.7, 116.1, 66.9, 58.6, 58.3, 41.3, 37.2, 30.4, 20.0, 19.9, 16.8; FTIR (cm^{-1}) (neat) 3063, 3028, 2957, 2928, 2868, 2799, 1639, 1494; HRMS (ESI, POS) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270.2216, found 270.2225.



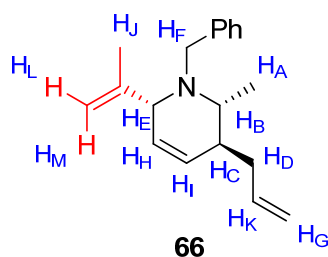
(2R,3S,6S)-3,6-Diallyl-1-benzyl-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (64). 77 % yield; yellow oil; ^1H NMR (CHCl_3 , 400 MHz) δ 7.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ar_o), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar_m), 7.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar_p), 5.82-5.70 (m, 4H, H_H), 5.06-5.00 (m, 2H, H_J), 5.00-4.95 (m, 1H, H_G), 4.95-4.88 (m, 1H, H_G), 3.90 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, H_F), 3.83 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H_F), 3.35-3.29 (m, 1H, H_E), 2.84-2.77 (m, 1H, H_B), 2.62-2.54 (m, 1H, H_I), 2.30-2.21 (m, 1H, H_D), 2.18-2.03 (m, 2H, $H_D + H_I$), 2.00-1.92 (m, 1H, H_C), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H_A); ^{13}C NMR (CHCl_3 , 100 MHz) δ 141.2, 137.1, 136.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.4, 126.5, 116.3, 115.9, 58.4, 54.8, 54.7 (2C), 41.4, 38.4, 37.4, 17.8; FTIR (cm^{-1}) (neat) 3074, 3027, 2973, 2925, 2871, 1638; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.2060, found 268.2059



(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-2-methyl-6-vinyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (65). 75 % yield; yellow oil; ^1H NMR (CHCl_3 , 400 MHz) δ 7.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, Ar_o), 7.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ar_m), 7.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, Ar_p), 5.89 (dt, $J = 16.8, 10.0$ Hz, 1H, H_J), 5.82-

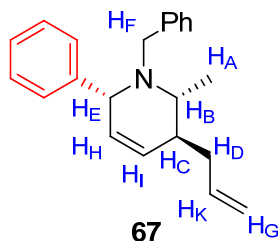
VI

5.71 (m, 2H, $H_H + H_K$), 5.60 (ddd, $J = 10.0, 3.6, 1.2$ Hz, 1H, H_I), 5.14 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H, H_L), 5.06 (dd, $J = 17.0, 1.2$ Hz, 1H, H_M), 5.00-4.90 (m, 2H, H_G), 3.81 (q, $J = 14.8$ Hz, 2H, H_F), 3.73 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H_E), 2.85 (qd, 6.4, 2.8 Hz, 1H, H_B), 2.36-2.26 (m, 1H, H_D), 2.26-2.17 (m, 1H, H_D), 2.01-1.93 (m, 1H, H_C), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_A); ^{13}C NMR (CHCl_3 , 100 MHz) δ 140.7, 139.9, 137.3, 128.6, 128.0 (2C), 127.7, 126.5, 116.9, 115.9, 62.0, 55.3, 54.0, 42.2, 38.9, 17.5; FTIR (cm^{-1}) (neat) 3074, 3027, 2971, 2926, 2873, 2839, 1638, 1493; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 254.1903, found 254.1910.

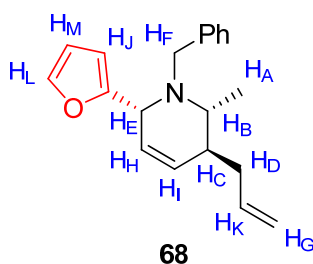


(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-6-isopropenyl-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (66).

78 % yield; yellow oil; ^1H NMR (CHCl_3 , 400 MHz) δ 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar_o), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar_m), 7.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar_p), 5.86-5.71 (m, 2H, $H_H + H_K$), 5.47 (dt, $J = 5.6, 2.2$ Hz, 1H, H_I), 5.10-5.06 (m, 1H, H_G), 5.05 (s, 1H, H_G), 4.96 (s, 1H, H_M), 4.86 (s, 1H, H_L), 4.08 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_F), 3.66-3.61 (m, 1H, H_E), 3.56 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H_F), 2.56-2.47 (m, 1H, H_B), 2.39-2.30 (m, 1H, H_D), 2.19-2.10 (m, 1H, H_C), 2.03-1.93 (m, 1H, H_D), 1.73 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H, H_J), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, H_A); ^{13}C NMR (CHCl_3 , 100 MHz) δ 147.9, 142.2, 136.2, 129.4, 129.0, 127.9, 127.7, 125.9, 116.4, 113.4, 68.4, 58.5, 55.1, 42.4, 37.0, 19.1, 17.9; FTIR (cm^{-1}) (neat) 3072, 3027, 2978, 2921, 2853, 2806, 1641, 1494; HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.2060, found 268.2061.

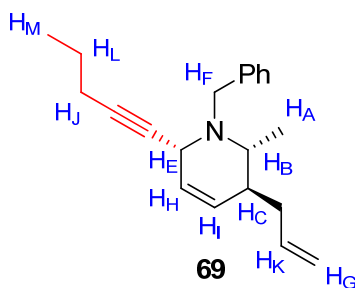


(2*R*,3*S*,6*S*)-3-Allyl-1-benzyl-2-methyl-6-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (67). Further purification by flash chromatography on silica gel with EtOAc/hexane (2/98) afforded the amine (82%) as a yellowish oil (separation from biphenyl by product). **¹H NMR** (CHCl₃, 400 MHz) δ 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H, Ar), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.29-7.16 (m, 6H, Ar), 5.91-5.79 (m, 1H, H_K), 5.72 (dt, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H, H_H), 5.60 (dt, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H, H_I), 5.13-5.09 (m, 1H, H_G), 5.09-5.06 (m, 1H, H_G), 4.20-4.18 (m, 1H, H_E), 3.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H_F), 3.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H_F), 2.76-2.68 (m, 1H, H_B), 2.45-2.37 (m, 1H, H_D), 2.32-2.24 (m, 1H, H_C), 2.12-2.02 (m, 1H, H_D), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_A); **¹³C NMR** (CHCl₃, 100 MHz) δ 144.0, 141.6, 136.2, 130.0, 128.6, 128.3, 127.8 (2C), 127.2, 127.0, 126.1, 116.4, 65.8, 58.4, 55.3, 42.4, 37.2, 19.0; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) 3061, 3026, 2977, 2925, 2848, 2808, 1639, 1600, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₂₂H₂₆N [M+H]⁺: 304.2060, found 304.2060.



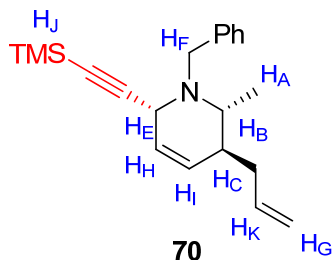
(2*R*,3*S*,6*S*)-3-Allyl-1-benzyl-6-(2-furyl)-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (68). FurylMgBr was prepared according to the following procedure: To a solution of furan (0.05 mL, 0.708 mmol) at -40 °C was added *n*-BuLi (0.22 mL, 1.96 M/Hexane, 0.425 mmol) dropwise and the mixture was stirred at 0 °C for 1h30. The solution was cooled to -40 °C and treated with MgBr₂·Et₂O (110 mg, 0.425 mmol) and the solution was stirred at room temperature for 30 minutes. 88% yield; yellowish oil; **¹H NMR** (CHCl₃, 400 MHz) δ 7.40-7.30 (m, 5H, Ar_o + Ar_m + H_L), 7.25 (tt, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H, Ar_p), 6.34 (dd, J = 3.2, 2 Hz,

1H, H_M), 6.18 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H_I), 5.93 (ddd, $J = 10.0, 4.4, 2.4$ Hz, 1H, H_I), 5.85-5.74 (m, 2H, H_H + H_K), 5.03-4.93 (m, 2H, H_G), 4.53 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_E), 3.92 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H_F), 3.79 (d, $J = 14.4$, 1H, H_F), 2.93-2.86 (m, 1H, H_B), 2.38-2.29 (m, 1H, H_D), 2.27-2.19 (m, 1H, H_D), 2.12-2.05 (m, 1H, H_C), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_A); **¹³C NMR** (CHCl₃, 100 MHz) δ 155.2, 141.1, 140.3, 136.7, 128.9, 128.2, 127.7, 126.2, 125.4, 115.8, 109.6, 108.0, 54.9, 54.8, 53.9, 41.3, 38.1, 16.3; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) 3062, 3029, 2976, 2926, 2875, 2841, 2024, 1638, 1602, 1494; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₂₀H₂₄NO [M+H]⁺: 294.1852, found 294.1858.

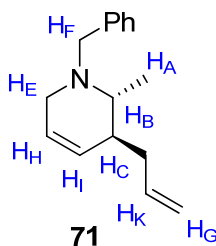


(2R,3S,6S)-3-Allyl-1-benzyl-2-methyl-6-pent-1-ynyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (69).

69 % yield. Yellow oil **Protocol** In a flamed dry round bottom flask under argon is dissolved the alkyne (0.566 mmol, 2.0 equiv.) in dry THF (0.3 M), cooled to 0 °C before EtMgBr (0.425 mmol, 1.5 equiv.) is added. The reaction mixture is stirred for an hour at 0 °C and 2h at r.t. See the general procedure for the addition onto the dihydropyridinium. **¹H NMR** (CHCl₃, 400 MHz) δ 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar_o), 7.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ar_m), 7.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar_p), 5.83-5.67 (m, 3H, H_H + H_I + H_K), 4.99-4.90 (m, 2H, H_G), 4.03 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, H_F), 4.00-3.96 (m, 1H, H_E), 3.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, H_F), 2.92 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_B) 2.33-2.20 (m, 4H, H_D + H_J), 1.94-1.88 (m, 1H, H_C), 1.59 (s, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_L), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, H_A), 1.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, H_M); **¹³C NMR** (CHCl₃, 100 MHz) δ 139.6, 137.5, 129.0, 128.1, 127.2, 126.8, 125.7, 115.8, 85.3, 78.6, 56.3, 53.8, 47.2, 42.2, 39.0, 22.4, 20.9, 14.5, 13.6; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) 3064, 3030, 2960, 2928, 2872, 2838, 1638, 1494; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₂₁H₂₈N [M+H]⁺: 294.2216, found 294.2220.

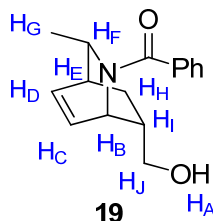


(2*R*,3*S*,6*S*)-3-Allyl-1-benzyl-2-methyl-6-[(trimethylsilyl)ethynyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine (70). 74 % yield; yellow oil **Protocol** See product **69**; **¹H NMR** (CHCl₃, 400 MHz) δ 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar_o), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar_m), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar_p), 5.82-5.65 (m, 3H, H_H + H_I + H_K), 4.98-4.90 (m, 2H, H_G), 4.02 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H_F), 3.95-3.92 (m, 1H, H_E), 3.76 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H_F), 2.95 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_B), 2.29-2.21 (m, 1H, H_D), 1.91 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_C), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_A), 0.21 (s, 9H, H_J); **¹³C NMR** (CHCl₃, 100 MHz) δ 139.3, 137.4, 129.1, 128.1, 127.8, 126.9, 124.6, 115.9, 104.9, 90.0, 56.4, 54.2, 47.6, 42.2, 39.0, 14.4, 0.0 (3C); **FTIR** (cm⁻¹) (neat) 3031, 2959, 2927, 2156, 1639, 1574; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₂₁H₃₀NSi [M+H]⁺: 324.2142, found 324.2134.



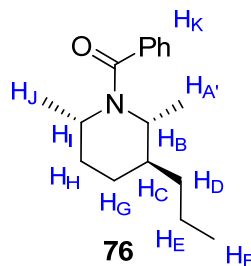
(2*R*,3*S*)-3-Allyl-1-benzyl-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (71) 74 % yield; yellow oil; **¹H NMR** (CHCl₃, 400 MHz) δ 7.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H, Ar_o), 7.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar_m), 7.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, Ar_p), 5.88-5.63 (m, 3H, H_H + H_I + H_K), 5.04-4.91 (m, 2H, H_G), 3.66 (q, *J* = 12.8 Hz, 2H, H_F), 3.09 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H, H_E), 2.95 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H, H_E), 2.88-2.78 (m, 1H, H_B), 2.42-2.23 (m, 2H, H_D), 1.91 (br s, 1H, H_C), 1.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H, H_A); **¹³C NMR** (CHCl₃, 100 MHz) δ 139.7, 137.6, 128.8, 128.1, 127.7, 126.8, 124.7, 115.7, 58.6, 53.2, 47.6, 42.5, 39.0, 10.4; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) 3063, 3027, 2964, 2917, 2872,

2801, 2750, 1639, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for $C_{16}H_{22}N$ $[M+H]^+$: 228.1747, found 228.1746.



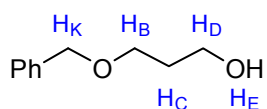
(2-Benzoyl-3-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-yl)methanol (19). $AlCl_3$ (36.2 g, 271 mmol) was added to Et_2O (325 mL) at 0 °C and stirred for 10 minutes. This cloudy solution was transferred via canula to a suspension of $LiAlH_4$ (30.9 g, 814 mmol) in Et_2O (975 mL) at 0 °C and the mixture stirred at 0 °C for 30 minutes. A solution of amidine **75** in DCM (360 mL) was then added and the mixture was allowed to stir overnight from 0 °C to room temperature. The reaction mixture was cooled to 0 °C and slowly quenched with NaOH 2.5 N. For better stirring in the next step, we suggest that as soon as the gas evolution has ceased, the mixture should be transferred to a 4-L Erlenmeyer with Et_2O and completed to 1.5 L with NaOH 2.5 N. Benzoyl chloride (23 mL, 200 mmol) was added to the thick reaction mixture and the latter was stirred at room temperature overnight. At 0 °C, the mixture was brought to pH=1 by slow addition of concentrated HCl and then stirred until two clear phases appeared (usually 2 hours). The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic layers were dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc afforded 10.7 g of **1** (47%, 3 steps) as a white solid (93:7 er). A single recrystallization from EtOAc afforded 7.0 g **19** with >99 :1 er. **mp** 153-153 °C; **Rf**: 0.27 (100% EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +2.86$ ($c=0.56$, CH_2Cl_2); **¹H NMR** ($CHCl_3$, 400 MHz) 7.5:1 mixture of rotamers - Major: δ 7.37 (s, 5H), 6.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.81 (dt, $J = 12.8, 3.2$ Hz, 1H); **¹³C NMR** ($CHCl_3$, 100 MHz) δ 169.3, 136.7, 134.9, 129.1, 128.4, 128.1, 126.4, 64.7, 53.0, 51.1, 41.7, 36.9,

25.9, 18.0; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) 3376, 3055, 2930, 2866, 1595, 1574, 1493; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₁₆H₁₉NO₂ [M+H]⁺: 258.1489 m/z, found 258.1498 m/z.

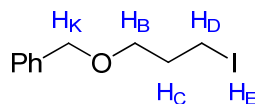


(2R,3S,6S)-1-Benzoyl-2,6-dimethyl-3-propylpiperidine (76). To a solution of amino-iodide **19** (>99:1 er) ($[\alpha]_D^{20} = -19.0$ (c=0.983, CHCl₃) (100 mg, 0.283 mmol), prepared according to our reported conditions (*vide supra*) from amide-iodide ($[\alpha]_D^{20} = -17.3$ (c=1.07, CHCl₃) in THF (6 mL) was added silver perchlorate (65 mg, 0.311 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min and then cooled to -78 °C. Methylmagnesium bromide (142 μ L, 3 M in Et₂O, 0.425 mmol) was added and the solution was stirred at -78 °C for 30 min. The reaction was quenched with 2N NaOH (6 mL) at -78 °C followed by the addition of Et₂O (6 mL). The solution is warmed to room temperature and stirred vigorously for 30 min. The solution was transferred into a separation funnel, the layers were separated and the organic layer was washed with water and with brine. The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The organic layer is filtered over neutral aluminum oxide and concentrated under reduced pressure ($[\alpha]_D^{20} = +111.3$ (c=0.967, CHCl₃). The amine was dissolved in DCM (4.7 mL) and Pd(OH)₂/C (66 mg, 5% Pd/C, 0.047 mmol) was added. The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 1.5 h. The reaction mixture was put under an argon atmosphere and TEA (0.10 mL, 0.708 mmol) was added followed by BzCl (0.08 mL, 0.590 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h. The solution was diluted with Et₂O, filtered through Celite[®] and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/Hexane (20/80) afforded 37 mg of **76** (50%, 3 steps) as a colorless oil (>99:1 er). **R_f**: 0.41 (20% EtOAc/Hex); **¹H NMR** (CHCl₃, 500 MHz, -35 °C) 2.43:1 mixture of rotamers (major/minor = A/B): δ 7.45-7.26

(m, 5H, Ar), 4.92-4.85 (m, 1H-A), 4.62 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H-B), 3.97-3.89 (m, 1H-B), 3.58 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H-A), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.45-1.24 (m, 8H), 1.23-1.12 (m, 5H), 1.09-0.99 (m, 1H), 0.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 3H-B), 0.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 3H-A); ^{13}C NMR (CHCl_3 , 175 MHz, 0 °C) δ 172.2, 137.9, 128.6, 125.7, 53.7, 44.3, 37.7, 34.4, 24.2, 23.2, 21.3, 20.5, 19.3, 14.2; FTIR (cm^{-1}) (neat) 3057, 2955, 2930, 2870, 1625, 1601, 1577, 1465, 1445, 1412, 1366, 1332, 1316, 1110, 700 HRMS (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 260.2009, found 260.2002.

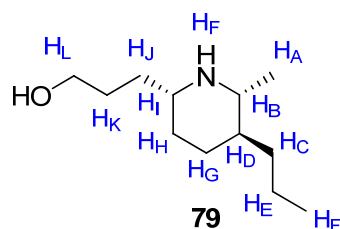
**86**

3-(Benzyloxy)propan-1-ol (86). To a solution of 1,3-propanediol (30 mL, 421 mmol) in DMF (84 mL) was added portionwise sodium hydride (1.7 g, 60 % in oil, 42 mmol) in order to control the gas evolution and the reaction mixture was stirred for 10 minutes at room temperature. Benzyl bromide (5.0 mL, 42 mmol) was then added to the reaction mixture and the orange heterogeneous solution was stirred at room temperature for 24 h. Water was carefully added and the reaction mixture was diluted with Et_2O . The mixture was transferred into a separation funnel and the layers were separated. The organic layer was washed twice with water and then dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc /hexane (50/50) afforded 3.35 g of alcohol (48%) as a colorless oil; ^1H NMR (CHCl_3 , 400 MHz) δ 7.41-7.29 (m, 5H, Ar), 4.55 (s, 2H, H_A), 3.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, H_D), 3.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, H_B), 2.29 (s, OH, H_E), 1.90 (qn, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_C).

**87**

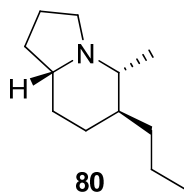
Benzyl 3-iodopropyl ether (87). To a solution of alcohol (3.2 g, 19 mmol) in DCM (77 mL) was added PPh₃ (5.3 g, 20 mmol) and imidazole (1.64 g, 24 mmol) followed by portionwise addition of iodine (5.4 g, 21 mmol). The solution was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was transferred to a separation funnel with DCM and extracted with a saturated aqueous Na₂SO₃ solution. The organic layer was dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure yielding 4.98 g of iodide (94%) as a pinkish oil; ¹H NMR (CHCl₃, 400 MHz) δ 7.41-7.29 (m, 5H, Ar), 4.55 (s, 2H, H_A), 3.57 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H_B), 3.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_D), 2.12 (qn, *J* = 6.4, 2H, H_E).

Thompson, A. M.; Delaney, A.M.; Hamby, J. M.; Schroeder, M. C.; Spoon, T. A.; Crean, S. M.; Showalter, H. D. H; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4628.

**79**

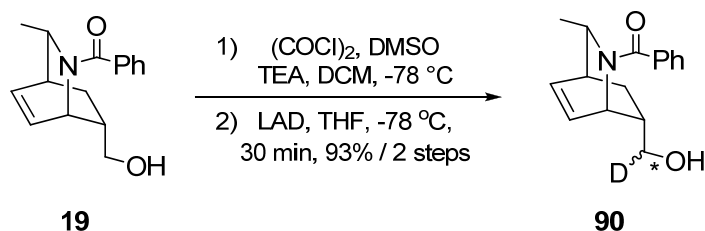
(2R,3S,6S)-3-(6-methyl-5-propylpiperidin-2-yl)propan-1-ol (79). To a solution of *t*-BuLi (1.11 M, 3.83 mL, 4.25 mmol) at -78 °C was added dropwise over 10 minutes a solution of BnOCH₂CH₂CH₂I (978 mg, 3.54 mmol) in Et₂O (8 mL). The mixture is stirred at -78 °C for 30 minutes and MgBr₂·OEt₂ (548 mg, 2.13 mmol) was then added. The solution is stirred 5 minutes at room temperature resulting in a solution of Grignard **88**. In a separate flask, to a solution of **23** (500 mg, 1.42 mmol) in THF (28 mL) was added silver perchlorate (323 mg, 1.56 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min and then cooled to -78 °C. The Grignard solution was then added via canula and the solution was stirred at -78 °C for 30 min. The reaction was quenched with 2N NaOH (15 mL) at -78 °C followed by the addition of ether (15 mL). The solution is warmed to room temperature and stirred vigorously for 30 min. The solution was transferred into a

separation funnel, the layers were separated and the organic layer was washed with water and with brine. The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The organic layer is filtered over neutral aluminum oxide and concentrated under reduced pressure. The amine was dissolved in EtOH 95% (30 mL) and $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (199 mg, 5% Pd/C, 0.142 mmol) was added. The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 5 h. Trifluoroacetic acid (263 μL , 3.55 mmol) and $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (199 mg, 5% Pd/C, 0.142 mmol) were added to the solution. The reaction mixture was purged with hydrogen and stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 18 h. The solution is filtered through celite and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the crude solid with 100% EtOAc followed by MeOH/AcOEt/ NH_4OH (4/95/1) afforded 166 mg of the piperidine (59% / 2 steps) as an off-white solid; **m.p.**: 35-36 °C; **^1H NMR** (CHCl_3 , 400 MHz) δ 3.64-3.50 (m, 2H, H_L), 2.56-2.48 (m, 1H, H_I), 2.42-2.33 (m, 1H, H_B), 1.89 (dq, J = 16.0, 2.8 Hz, 1H, H_Geq), 1.81-1.71 (m, 1H, H_Heq), 1.71-1.54 (m, 3H, H_K), 1.48-1.32 (m, 3H, H_J + H_E1), 1.28-1.14 (m, 2H, H_E2 + H_D1), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H, H_A), 1.09-0.92 (m, 3H, H_C + H_D2 + H_Gax + H_Hax), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H, H_F); **^{13}C NMR** (CHCl_3 , 100 MHz) δ 62.8, 56.6, 56.5, 42.9, 36.4, 34.8, 33.1, 30.6, 30.3, 20.3, 19.3, 14.4; **FTIR** (cm^{-1}) (neat) 3263, 2954, 2929, 2867, 1451; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 200.2009, found 200.2002.



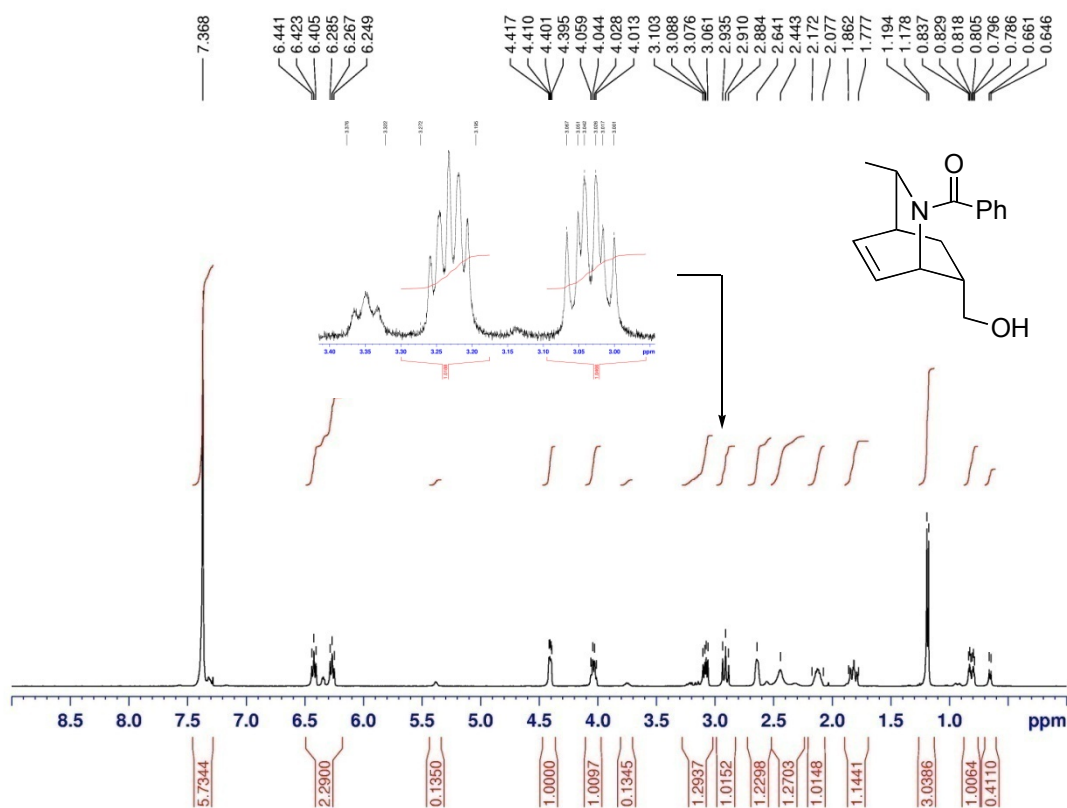
(5R,6S,8aR)-5-Methyl-6-propyloctahydroindolizine (80). To a solution of aminoalcohol **79** (120 mg, 0.602 mmol) in DCM (20 mL) was added PPh_3 (474, 1.81 mmol) and imidazole (123 mg, 1.81 mmol). The solution was cooled to 0 °C and iodine (306 mg, 1.20 mmol) was added in one portion. The solution was stirred from 0 °C to room temperature for 24 h. The reaction mixture was transferred to a separation funnel, diluted with Et_2O and extracted with an aqueous 5% NaHSO_3 solution. The organic layer was extracted with

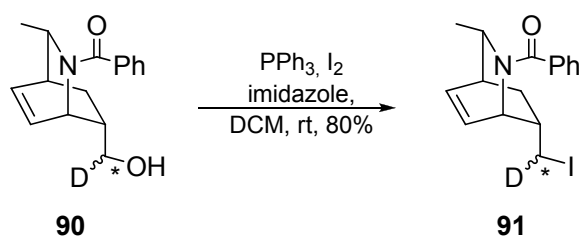
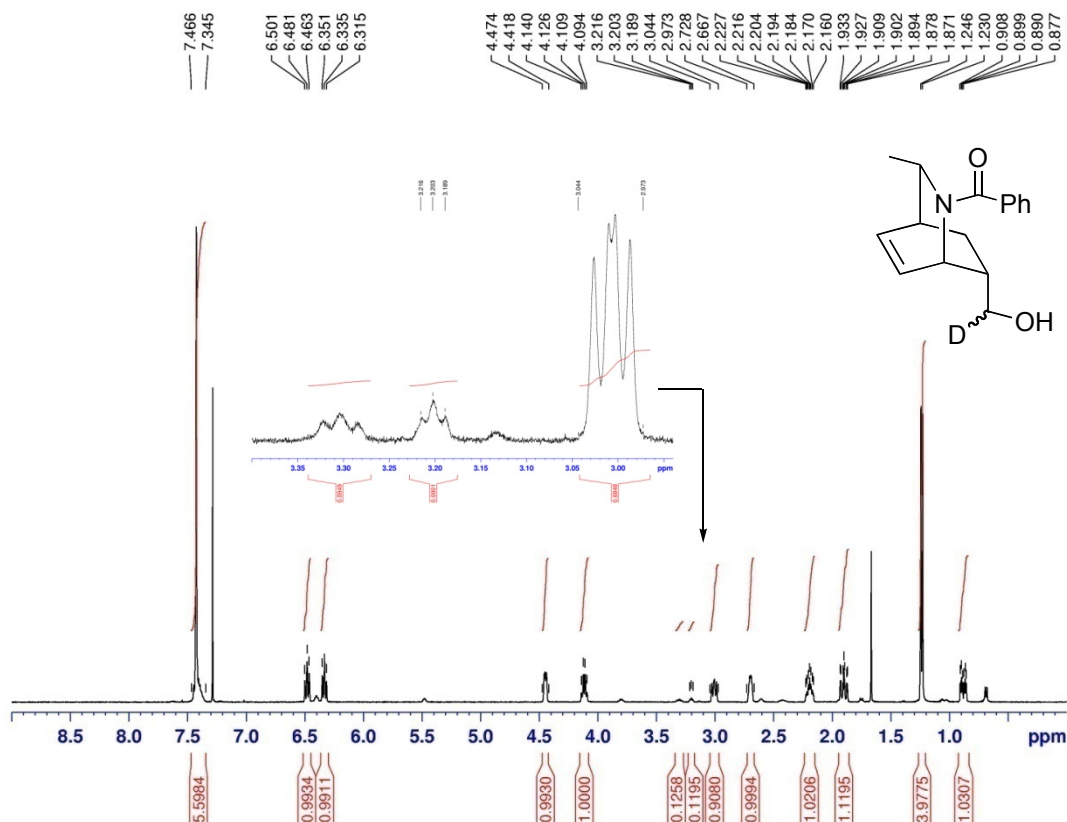
additional H₂O (3X). The aqueous phases were combined and washed with EtOAc. The organic layer was extracted with H₂O (3X). To the combined aqueous phases, aqueous saturated Na₂CO₃ was added and the resulting solution was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure yielding 91 mg of the volatile indolizidine **80** (83%) as a colorless oil. **¹H NMR** (CHCl₃, 400 MHz) δ 3.21 (td, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 1.93 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 1.86-1.66 (m, 6H), 1.66-1.51 (m, 1H), 1.47-1.27 (m, 3H), 1.27-1.12 (m, 3H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05-0.89 (m, 2H), 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H); **¹³C NMR** (CHCl₃, 100 MHz) δ 64.4, 63.5, 52.0, 41.8, 34.8, 30.7, 30.6, 30.5, 20.6, 19.7, 17.6, 14.4; **FTIR** (cm⁻¹) (neat) 3380, 2956, 2929, 2870, 2778, 2593, 1458; **HRMS** (ESI, Pos) calcd for C₁₂H₂₄N [M+H]⁺: 181.1903, found 182.1910.



(9-Benzoyl-10-methyl-9-azabicyclo[3.3.2]dec-7-en-2-yl)methan-8(*D*)-ol (90). Oxalyl chloride (510 μ L, 5.83 mmol) was dissolved in DCM (10 mL) and the solution was cooled to -78 $^\circ$ C. A solution of DMSO (690 μ L, 9.72 mmol) in DCM (5 mL) was then slowly added and the reaction mixture was stirred for 15 min. A solution of the alcohol **19** (1.00 g, 3.89 mmol) in DCM (5 mL) was added and the reaction mixture was stirred for 20 min. Triethylamine (2.71 mL, 19.4 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 20 min. at -78 $^\circ$ C followed by warming up at room temperature and stirring for an additional 10 min. Saturated NH₄Cl aqueous solution was carefully added to the reaction mixture and it was transferred into a separation funnel. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with DCM. The combined organic layers were dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure yielding the aldehyde as a yellowish oil. To a solution of the crude aldehyde in THF (40.0 mL) cooled to -78 $^\circ$ C was added lithium aluminum deuteride (993 mg, 3.89 mmol) and the solution is stirred at -78 $^\circ$ C for 30

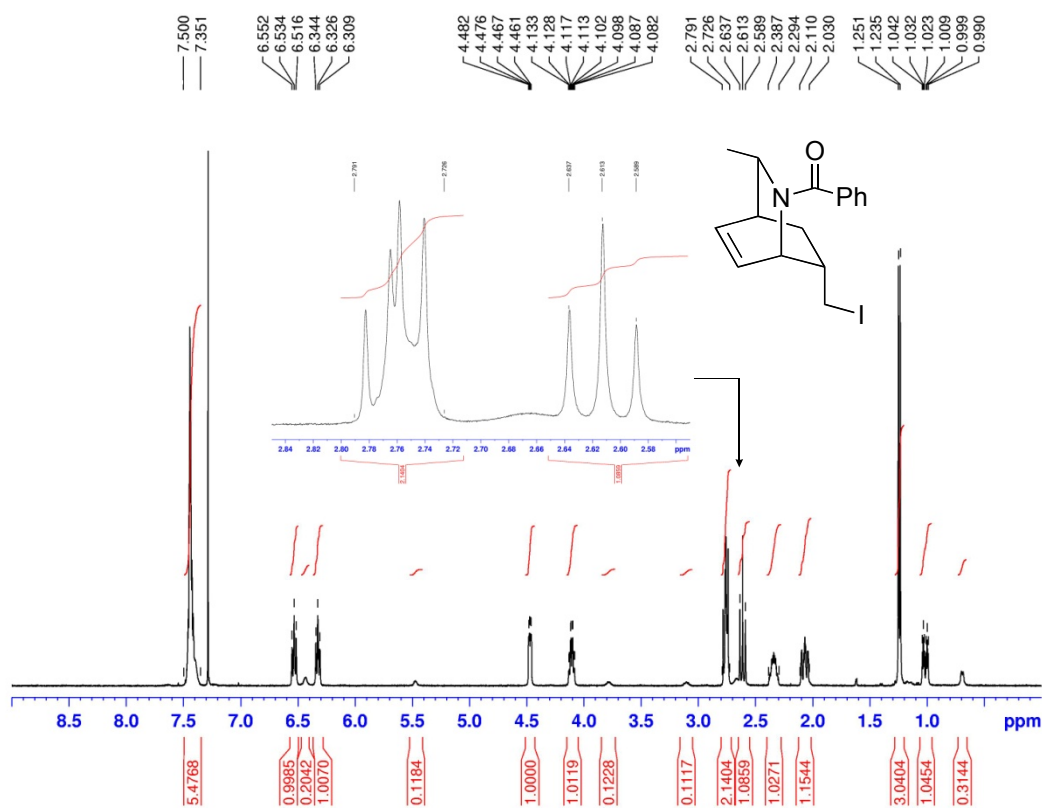
XVI
 minutes. The reaction mixture was quenched by slow addition of 2N NaOH at -78 °C followed by stirring at room temperature for 10 minutes. The solution was transferred to a separation funnel, diluted with DCM and extracted with water. The organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the crude oil with 100% EtOAc afforded the deuterated alcohol (93% yield, 2 steps) as a yellow oil.

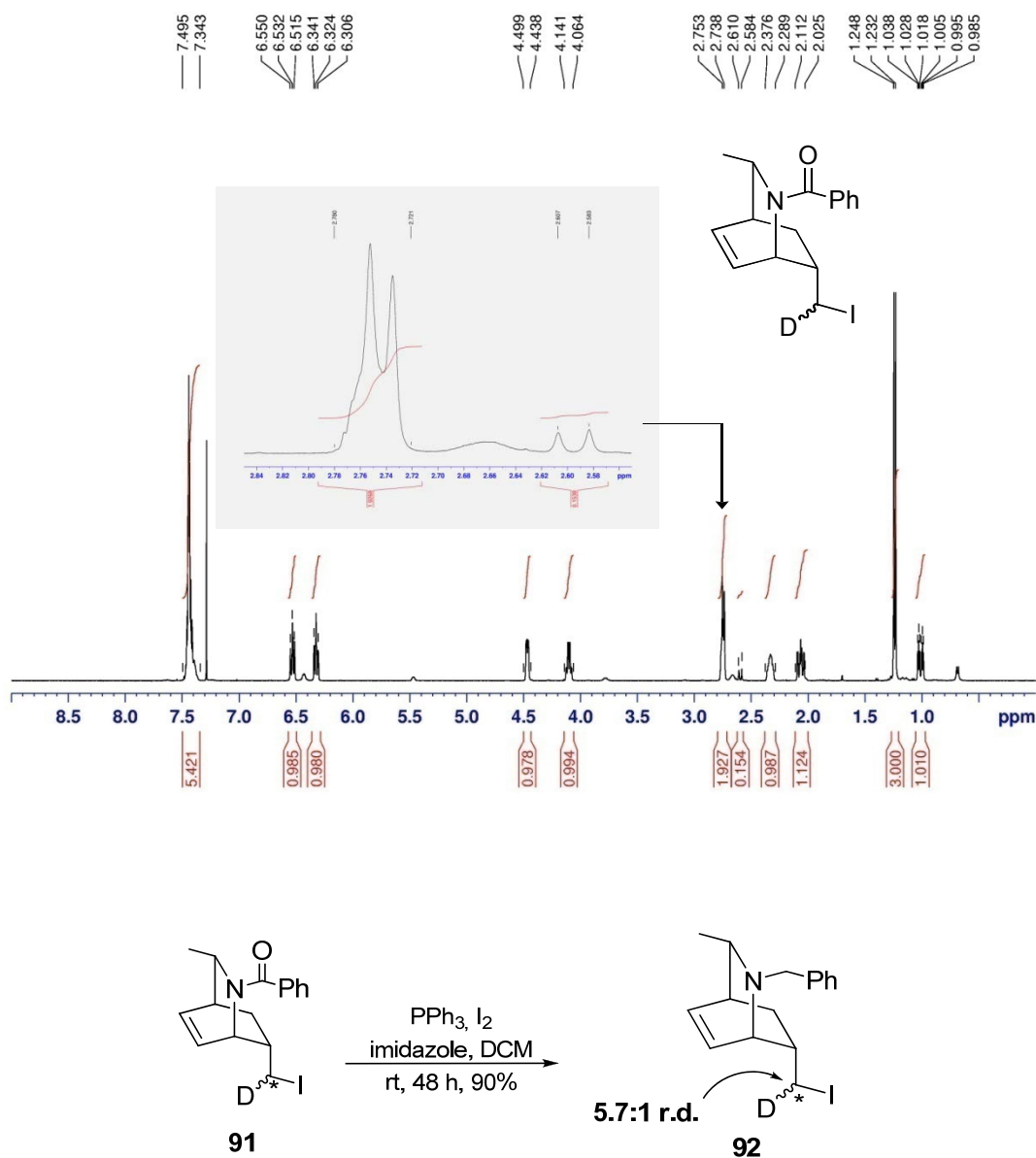




9-Benzoyl-8(*D*)-(iodomethyl)-10-methyl-9-azabicyclo[3.3.2]dec-2-ene (91). To a solution of **90** (750 mg, 2.90 mmol) in DCM (29 mL) was added PPh₃ (952 mg, 3.63 mmol) and imidazole (237 mg, 3.48 mmol). The solution was cooled to 0 °C and iodine (884 mg, 3.48 mmol) was added portionwise over 5 minutes. The flask was protected from light with foil and stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was diluted

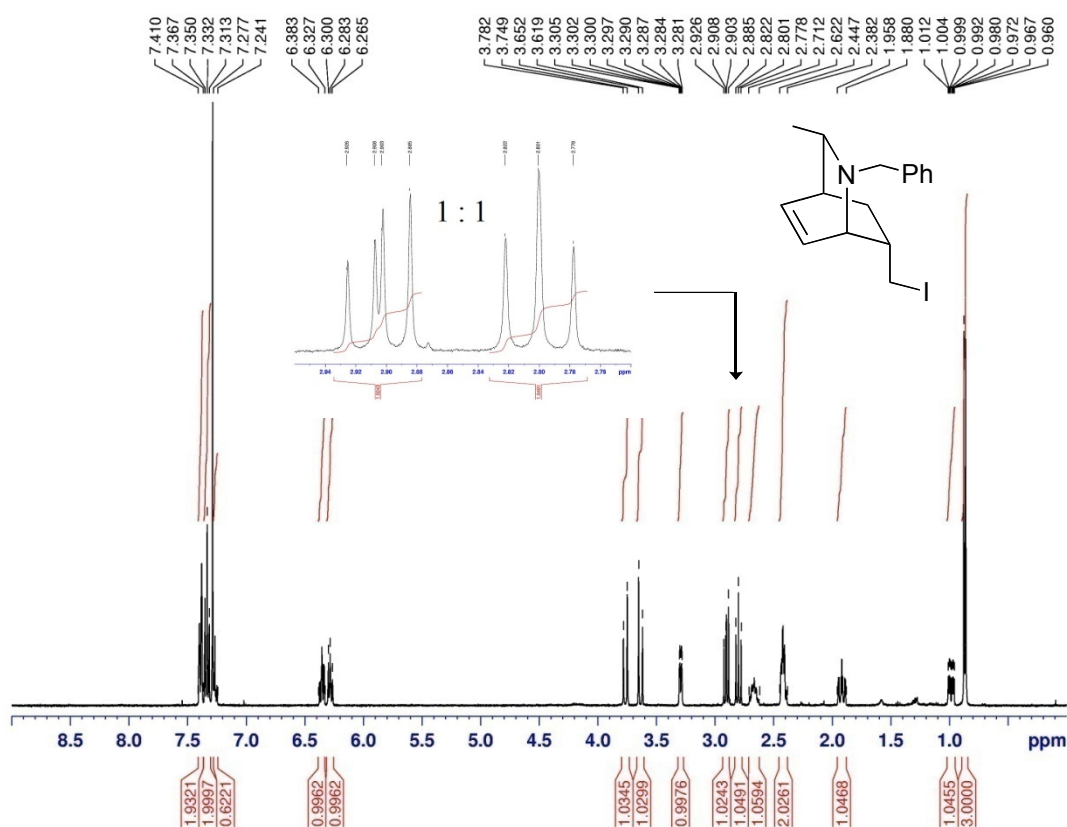
with ethyl acetate and quenched with aqueous Na_2SO_3 . The mixture was transferred into a separation funnel and the layers were separated. The organic layer was washed with brine and dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the orange oily residue with EtOAc/hexane (50/50) afforded 850 mg of iodide (79%) as a yellow oil.

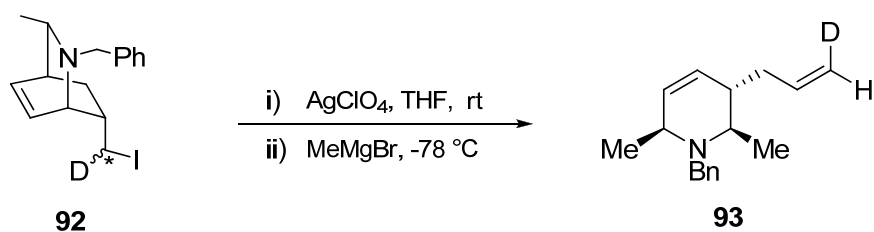
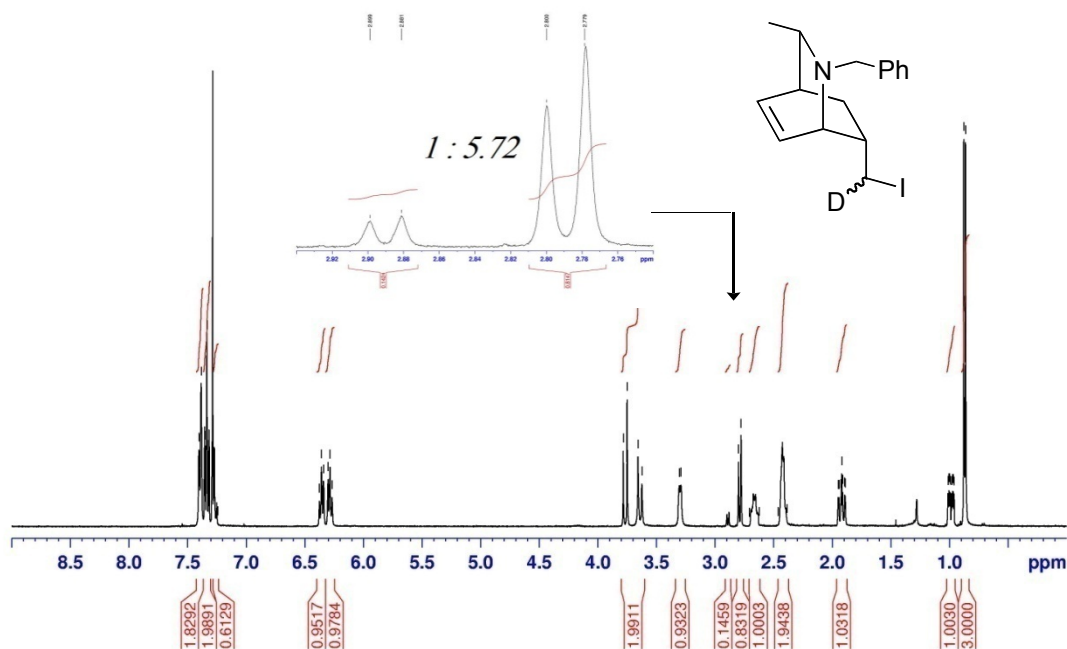




9-Benzyl-8(*D*)-(iodomethyl)-10-methyl-9-azabicyclo[3.3.2]dec-2-ene (92). To a solution of amide **91** (500 mg, 1.36 mmol) in DCM (6 mL) was added triflic anhydride (251 μL , 1.50 mmol) and the clear yellowish solution was stirred at room temperature for 5 min. Hantzsch ester (880 mg, 3.39 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2h, during which time the mixture went from a bright yellow suspension to a clear yellow-orange solution. The reaction mixture was transferred to a separation funnel, diluted with Et₂O (75 mL) and extracted with an aqueous 5 %

NaHSO₃ solution (150 mL). The organic layer was extracted with additional H₂O (50 mL, 2X). The aqueous phases were combined and washed with EtOAc (75 mL). The organic layer was extracted with H₂O (50 mL, 5X). To the combined aqueous phases, aqueous saturated Na₂CO₃ (75 mL) was added and the resulting solution was extracted with Et₂O (150 mL). The organic layer was washed with brine (150 mL), dried with MgSO₄, filtered through celite and concentrated under reduced pressure yielding 389 mg of amine **92** (81 %) as a yellow solid.





(2*R*,3*S*,6*S*)-3-Allyl-1-benzyl-2,6-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (93). To a solution of amino-iodide **92** (50 mg, 0.141 mmol) in THF (3 mL) was added silver perchlorate (32 mg, 0.155 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min and then cooled to -78 °C. MeMgBr (71 µL, 3 M in Et₂O, 0.212 mmol) was added and the solution was stirred at -78 °C for 30 min. The reaction was quenched with 2N NaOH (3 mL) at -78°C followed by the addition of ether (3 mL). The solution is warmed to room temperature and stirred vigorously for 30 min. The solution was transferred into a

separation funnel, the layers were separated and the organic layer was washed with water and with brine. The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The organic layer was filtered on a short neutral alumina column and washed with hexane. The amine was eluted with 10 % EtOAc/hexane. The combined fractions were concentrated under reduced pressure yielding 22.1 mg of the corresponding piperidines (64%) as pure material.

